

# SÄUGLINGS-ENTERITIS

MITARBEITER

A. ADAM, Erlangen · O. H. BRAUN, Erlangen · H. HUNGERLAND,  
Gießen · G. ILGNER, Erlangen · F. KAUFFMANN, Kopenhagen · H. W.  
OCKLITZ, Rostock · F. ØRSKOV, Kopenhagen · E. F. SCHMIDT, Rostock  
K. SCHREIER, Heidelberg · R. THURAU, Erlangen

HERAUSGEBER

**o. PROF. DR. A. ADAM**

Direktor der Universitäts-Kinderklinik Erlangen

MIT 43 ABBILDUNGEN

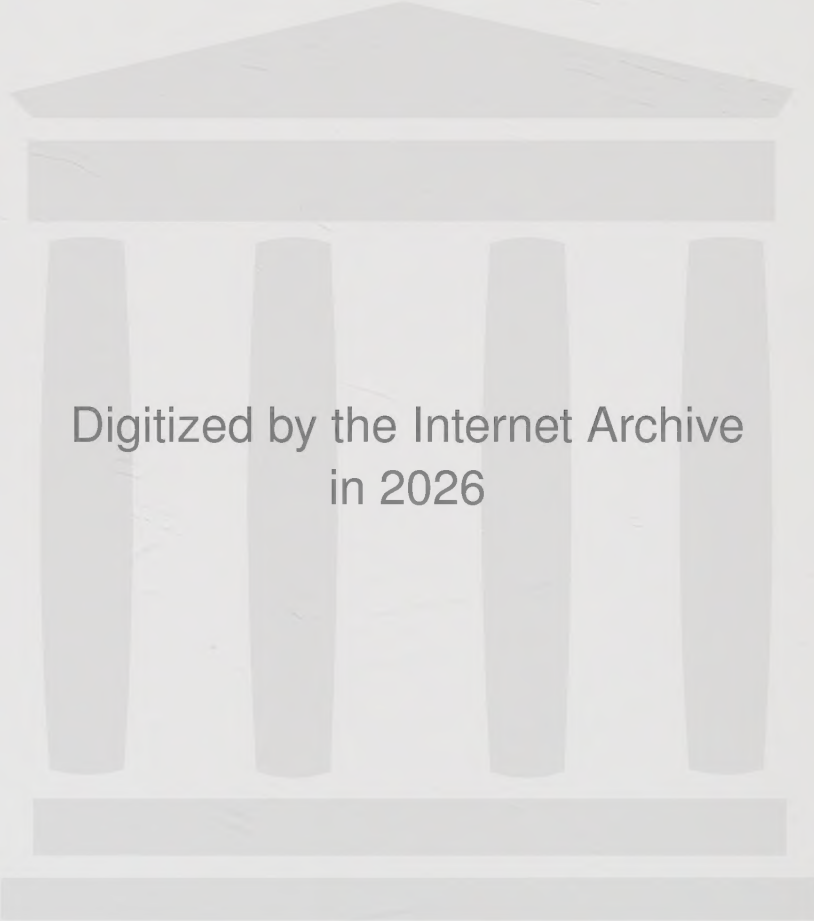


19

56

---

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# **IV. Pathologische Anatomie der Säuglings-Enteritis**

VON G. ILGNER

Mit 21 Abbildungen



In der Pädiatrie nehmen Erkrankungen des Säuglingsalters, die mit gastro-intestinalen Erscheinungen verlaufen, eine zentrale Stellung ein. Nach dem klinischen Erscheinungsbild läßt sich in den meisten Fällen eine Trennung in zwei große Gruppen durchführen: 1. die primären Enteritiden und 2. die sekundären Enteritiden, bei welchen es im Verlauf parenteraler Erkrankungen erst sekundär zu Magen-Darm-Symptomen kommt. Es ist hinzuzufügen, daß beide Gruppen keine ätiologische Einheit darstellen. Beide Erscheinungsformen sind Ausdruck einer spezifischen Reaktionslage des Säuglingsalters und werden abnehmend bis zum Ende des ersten Lebensjahres in späteren Altersstufen sehr viel seltener beobachtet. Kaum zu übersehen ist das Schrifttum über die primär enteralen Erkrankungen, als deren wichtigste Vertreter die sog. „Dyspepsie“ und „Intoxikation“ zu nennen sind.

Die Ätiologie und Pathogenese konnte in einigen Teilfragen geklärt werden, doch steht eine allgemein gültige Lösung dieser Probleme noch aus. Ähnlich sind die Schwierigkeiten auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie. Widersprechende Ergebnisse pathologisch-anatomischer Untersuchungen führten schließlich zu erheblicher Skepsis und auch Negation von seiten der Klinik gegenüber allen mitgeteilten, feingeweblichen Darmveränderungen bei den Durchfallserkrankungen des Säuglings.

TOBLER und BESSAU meinen zwar noch, daß die Entzündungserscheinungen bei der „alimentären Intoxikation“ nicht völlig zu negieren seien. CZERNY und KELLER kommen aber 1925 zu dem Schluß, daß nach dem gegenwärtigen pathologisch-anatomischen Forschungsstand nur in einzelnen Fällen anatomische Veränderungen der Darmwand zu Komplikationen Veranlassung geben, und es sich bei den Ernährungsstörungen des Säuglings hauptsächlich um funktionelle Störungen handele. SIEGMUND (1), einer der besten Kenner der Darmpathologie, betont demgegenüber bereits 1929: „Geht man mit Vorsicht und Kritik an die Untersuchung von Därmen bei Ernährungsstörungen, so gelingt es mit gewisser Regelmäßigkeit, Befunde zu erheben, die zwar noch keine endgültige Stellungnahme erlauben, aber immerhin zeigen, daß auch durch die pathologisch-anatomische Forschung — natürlich in enger Verbindung mit der Klinik und Bakteriologie — die Lehre von den Verdauungskrankheiten der Kinder gefördert werden kann.“

Zahlreiche Untersuchungen über die pathologische Anatomie des Darmes bei Enteritis und Dystrophie sind wegen der möglichen Überlagerung durch post-mortale Veränderungen nur schwer zu beurteilen [WEBER, WIDERHOFFER, BAGINSKY (1), HEUBNER (1), GERLACH, HABEL, FABER und BLOCH, NOTHNAGEL, TUGENDREICH, SAITO, CATEL, CRAIG, SENGENHOFF, KÜPPER, BRUGSCH, WEIDENMÜLLER, DOXIADES, NIKOLAJEW, BRENNER und HARPE, SELANDER, WILLI, MÜLLER, BRAY, BRAY und BEAVENS, GILES und SANGSTER, GILES, SANGSTER und SMITH, TAYLOR, TAYLOR C. S., MAGNUSSON C. S., LAURELL C. S., JÜRGENSSEN und BERGER, ROGERS C. S., KIRBY C. S., NASSAU, BRAUN und HENKEL, OPITZ, SCHMIDT, WEISS, KREPLER und ZISCHKA, SCHMID (1, 2)].

Schon HEUBNER (2, 3) forderte daher die Frühsektion, eine Forderung, die aber nur wenig berücksichtigt wurde [BAGINSKY (2), BLOCH, UFFENHEIMER, REIKA, HELMHOLZ].

Eingehende bakteriologische und histologische Studien am Frühsektionsmaterial führten ADAM und FROBOESE (1, 2) durch [s. auch ADAM (4) sowie FROBOESE (1, 2)]. Sie ergaben bei 14 Säuglingen mit Durchfallserscheinungen pathologisch-anatomische Veränderungen, die hinsichtlich des Grades und der Dauer der Erkrankung mit dem klinischen Bild übereinstimmten. „Es spricht also gegen die an sich unwahrscheinliche, nach langem vergeblichen Bemühen um die Auffindung sicherer pathologisch-anatomischer Darmveränderungen entstandene und zur Zeit allein herrschende Lehre von der ‚rein funktionellen‘ Natur der akuten Ernährungsstörungen (Toxikose, Dyspepsie).“ Bei der Gruppe akuter Ernährungsstörungen waren schwere eitrige Dickdarmentzündungen mit Follikelabszessen und Geschwüren, sowie Mitbeteiligung des Dünndarmes zu konstatieren. Im allgemeinen neigte der junge Säugling mehr zu exsudativen und nekrotisierenden, der ältere Säugling zu produktiven Prozessen. ADAM konnte dabei eine Epithelaffinität der Colibazillen, die sich vorwiegend auf den Dünndarm erstreckt und Epithelzerstörungen verursacht, nachweisen.

Die Divergenz der einzelnen Untersuchungsergebnisse ist recht erheblich. Die Ursache ist sicher nur zum kleineren Teil in der klinischen Verschiedenheit des Sektionsgutes zu suchen. Wesentlich erscheint die mangelhafte Berücksichtigung der Sonderstellung des Darmes bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen.

Die große Ausdehnung des Darmes und die nach innen gekehrte Schleimhautoberfläche, als Hauptsitz der Erkrankungen, erschweren das Auffinden vorhandener, gegebenenfalls lokalbegrenzter Veränderungen. Die mit dem Tode fortfallende Schutzfunktion des Darmes vor Selbstverdauung erlaubt den im ganzen Dünndarm vorhandenen Verdauungsfermenten auf das Epithel einzuwirken. Die im Colon normalerweise vorhandene Bakterienflora findet infolge der nur langsamen postmortalen Abkühlung der Bauchorgane beste Wachstumsbedingungen. Noch unübersichtlicher werden die Verhältnisse, wenn es zur bakteriellen Besiedlung des physiologischerweise sterilen oder keimarmen Dünndarmes kommt, wie es bei den sog. Ernährungsstörungen fast immer der Fall ist. Neben körpereigenen Fermenten können dann Bakterien unkontrollierbare Veränderungen bewirken, die einerseits von der Verdauungsphase bei Eintritt des Todes und andererseits von der Art und Intensität der Keimbesiedlung abhängig und von intravitalen Vorgängen unter Umständen nur schwer zu trennen sind. Die makroskopische Beurteilung der Schleimhautoberfläche gibt keinen zuverlässigen Aufschluß über die Schwere der Erkrankung. Der Darm kann ein völlig unverdächtiges Aussehen zeigen und weist trotzdem schwere feingewebliche Veränderungen auf. Da allgemein nur makroskopisch verdächtige Gewebsbezirke zur histologischen Untersuchung herangezogen werden, entgehen nur mikroskopisch nachweisbare krankhafte Veränderungen der Diagnosestellung. Es ist daher bei jeder Darmerkrankung im Säuglingsalter die routinemäßige histologische Untersuchung mehrerer Darmabschnitte zu empfehlen, wobei die Überlagerung durch kadaveröse Prozesse nur durch möglichst

lebensfrische Fixierung der Gewebe vermieden werden kann. Die erfolgreiche Untersuchung dieser für die Pädiatrie so wesentlichen Fragen ist an die Beachtung dieser Faktoren und an engste Zusammenarbeit mit dem Pathologen gebunden.

### 1. Zur Anatomie des Darmkanals unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Säuglingsalters

Die Länge des Darmkanals beträgt beim  $\frac{1}{2}$ jährigen Säugling etwa 450 cm, wobei das Verhältnis von Dünndarm zu Dickdarm etwa konstant 5:1 betragen soll (BROCK). Die Breitenentwicklung steht hinter der Länge nicht zurück. Die Darmlänge ist, bezogen auf die Körperlänge, im Säuglingsalter am größten von allen Altersstufen und beträgt etwa 8,3:1.

Da nach Angaben BLOCHS Zotten und Drüsen beim Säugling pro Flächeneinheit sich wie beim Erwachsenen verhalten, und darüber hinaus auch noch in den oberen zwei Drittel des Colon PANETH-Zellen vorhanden sind, nimmt BROCK für das Säuglingsalter an, daß die resorptive und digestive Darmschleimhaut entsprechend ihrer größeren Aufgabe auch größer als beim Erwachsenen ist. Berechnet nach Angaben von VIERORDT und GUNDOBIN beträgt die flächenhafte Ausdehnung der Darmschleimhaut bei einem 4 Monate alten Säugling etwa 1300 qcm und die Körperoberfläche etwa 3000 qcm, also nur reichlich das Doppelte. Das ergibt ein Verhältnis Darmschleimhaut/Körperoberfläche von 1:2,3. Demgegenüber steht das Erwachsenenalter von etwa 4000 qcm Darmschleimhaut und einer Körperoberfläche von etwa 18000 qcm (s. a. WETZEL). Die Darmschleimhaut beträgt also nur knapp ein Viertel der Körperoberfläche, das entspricht einem Quotienten von 1:4,3. Die durchschnittliche Dauer der Dünndarmpassage beträgt beim Säugling bei künstlicher Ernährung  $3\frac{1}{2}$  bis 4 Stunden.

Daß an den Säuglingsdarm relativ höhere Ansprüche gestellt werden als an den des Erwachsenen, zeigt ein Vergleich der durchschnittlichen relativen Nahrungsmengen. Berechnen wir für einen Säugling von etwa 6000 g eine Nahrungsmenge von 1000 g, so würde das für einen Erwachsenen mit 60 kg eine tägliche Nahrungsmenge von 10 kg bedeuten. Betrachtet man den Energiequotienten, so liegt er für den Säugling pro kg Körpergewicht etwa bei 100 Kal., der des Erwachsenen beträgt aber pro kg Körpergewicht nur etwa 30—40 Kal. Es ergibt sich somit für den Säuglingsorganismus und damit für die digestiven und resorptiven Leistungen des Darmkanals eine wesentlich höhere Belastung hinsichtlich des Nährstoff- und Flüssigkeitsumsatzes. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß die Dünndarmschleimhaut nach der Leber das stoffwechselaktivste Gewebe des menschlichen Organismus ist. Der starke Flüssigkeitsbedarf des Säuglingsorganismus ist zum Teil wohl durch den hohen Wassergehalt seines Körpergewebes bedingt.

In der Schleimhaut des Säuglingsdarmes kommen ebenfalls wie beim Erwachsenen reichlich Zotten vor. Der Zottenbau zeigt normal-anatomisch Unterschiede. So sind die Zotten des Jejunum höher und die des Ileum kürzer, von

mehr kugelförmiger Gestalt. Verschieden sind die Ansichten über das Vorhandensein der Plicae circulares im oberen Dünndarm des Säuglings. Nach den Untersuchungen BLOCHS hat der Säugling keine KERCKRINGSchen Falten, dagegen hat GUNDOBIN sie in hinreichender Menge gesehen, wenn auch ihre Größe bedeutend geringer sei als beim Erwachsenen. Aus eigener Beobachtung kann gesagt werden, daß KERCKRINGSche Falten durchaus nicht selten im oberen Dünndarm des Säuglings vorkommen, wenn sie auch vielleicht nicht so häufig wie beim Erwachsenen sind. Kontraktions- bzw. Dehnungszustände besitzen dabei sicher Einfluß auf das Erscheinungsbild des Schleimhautreliefs (s. a. HAMPERL). Nach SIEGMUND (2) soll auch der Funktionszustand der Zotten Einfluß auf ihre Form haben. Tätige Zotten seien wesentlich kürzer, dicker und zellreicher. Epithel und Zottenstroma zeigen in ihrem morphologischen Erscheinungsbild eine gewisse Abhängigkeit von der jeweiligen Ernährung und dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme.

Die Schleimhautdeckschicht besteht aus einem einschichtigen Zylinderepithel mit einem Cuticularsaum. Diese Stäbchen-Härchen seien als Zellfortsätze anzusprechen (BARGMANN und SCHEFFLER), welche der Resorption dienen, wobei im Dickdarm besonders die Härchen ausgebildet seien. Beide Formen der Epithelzellensäume sollen außerdem vor dem Eindringen von Darmbakterien in das Zytoplasma schützen, was Verfasser daraus schließen, daß das Zytoplasma der saumfreien Becherzellen nicht selten zahlreiche Bakterien enthält. Die schleimproduzierenden Becherzellen finden sich vorzugsweise an den Seitenflächen der Zotten. Der normale Neugeborenendarm weist einen besonderen Reichtum an Becherzellen auf, besonders im unteren Ileum und Colon, wo dann fast ausschließlich schleimbildende Zellen zu finden sind (SCHMIDT). Sie sind bei Hungerzuständen, wenn der Darm leer arbeitet und bei entzündlichen Prozessen vermehrt [TUGENDREICH, SIEGMUND (2), PATZELT].

Am Boden der LIEBERKÜHNSchen Drüsen liegen in wechselnder Anzahl die PANETH-Zellen, die eine deutliche oxyphile Granulierung zeigen. Sie sollen sich nur im Dünndarm finden. Nach BLOCH kommen beim Säugling im Colon ebenfalls PANETH-Zellen vor. Diese Beobachtung kann aus eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Im Colon ascendens und transversum sind typische PANETH-Zellen, wenn auch nicht in der großen Zahl wie im Dünndarm, keine Seltenheit. VON WEEL nimmt an, daß die PANETH-Zellen Dipeptidase sezernieren. Neben diesen zur Saumschicht gehörenden Zellen sind im Epithel fast regelmäßig typische Lymphozyten in wechselnder Zahl zu beobachten. Bevorzugt sind dabei die Seitenflächen der oberen Zottenanteile, auch die Zottenhöhen selbst. WOLF-HEIDEGGER hält dies für eine Phase auf dem Wege der amöboiden Wanderung der Lymphozyten vom Zottenstroma ins Darmlumen. Die Zahl der Lymphozyten im Epithel ist bei den einzelnen Säugerarten, den verschiedenen Individuen einer Art und den einzelnen Darmschlingen eines Organismus verschieden. Nach PATZELT sind besonders während des Fastens reichlich Lymphozyten im Epithel, wo sie massenhaft zugrunde gehen. Physiologischerweise ist im Darmepithel im Zustand der Fettverdauung und Resorption Fett anzutreffen, und zwar vorwiegend intrazellulär (DANBY). In dieser Phase fixierte Zotten könnten besonders durch Behandlung mit Alkohol intensiv zerstört werden und zu Täuschungen Anlaß geben

(TUGENDREICH). Diesen Angaben TUGENDREICHs kann nicht zugestimmt werden. Selbst bei starkem resorptivem Fettgehalt der Zottenepithelien stellt sich am alkoholfixierten Material das Epithel, zwar mit entsprechenden Vakuolen, aber ohne weitere Zerstörung deutlich dar. Nach 24 Stunden Hunger zeigen weder Epithel noch Zottenstroma Bilder von Fettresorption. Von Bedeutung ist auch noch die Tatsache, daß an der Fettresorption nicht alle Zotten gleichzeitig teilnehmen, sondern ein beträchtlicher Teil offenbar ausruht [HEUBNER (2), ADAM und FROBOESE (1)].

Im Darmepithel sind immer eine entsprechende Zahl von Mitosen nachweisbar. Sie liegen im mittleren Bereich der LIEBERKÜHNSchen Drüsen, und es muß angenommen werden, daß von dort die Regeneration des Epithels erfolgt und die Zellen lumenwärts langsam vorrücken. In Tieruntersuchungen konnte für das Darmepithel eine erhebliche Regenerationskraft wahrscheinlich gemacht werden. LEBLOND und STEVENS errechneten für die Ratte eine Lebensdauer der Epithelzellen im Jejunum von 1,57 Tagen und im Ileum von 1,35 Tagen. Im Duodenum sollen angeblich täglich 63,5% und im Ileum 74% des Epithels erneuert werden (MANN).

Dem Darmepithel folgt als nächste Schicht die Tunica propria. Zwischen beiden erscheint am fixierten Präparat ein mehr oder weniger deutlicher Spalt-raum, der sog. GRÜNHAGENSche Raum. Lange Zeit war man der Ansicht, daß es sich bei diesem Raum um ein Fixierungsprodukt handelt. STÖRK erwähnt die Abhängigkeit der Stärke der Retraktion des Zottenstromas von verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten.

Sicher ist wohl, daß bei pathologischen Zuständen eine Exsudation in diesen „Raum“ stattfinden kann. ADAM und FROBOESE kamen bei ihren Untersuchungen über die Fettresorption zu dem Schluß, daß es sich um einen fakultativ-prä-existenten Raum handle, der von der Nahrungsaufnahme abhängig sei. Wird die Kontraktion des Gewebes durch Kava-Kava-Extrakt verhindert, so tritt nach Untersuchungen von WOLF-HEIDEGGER keine Retraktion ein, was den GRÜNHAGENSchen Raum wiederum als Artefakt erscheinen ließe. Man wird sich heute aber der Ansicht LETTERERS (1) und KRONEBERGS anschließen müssen, die es durch biop-tische und histologische Untersuchungen als erwiesen ansehen, daß der GRÜNHAGENSche Raum sowohl Kunstprodukt als auch physiologischer Resorptionsort und schließlich Ausdruck eines krankhaften Geschehens sein kann.

Die Tunica propria des Dünndarmes füllt den Raum zwischen Epithel und Submukosa und besteht aus einem lymphoiden, retikulären Grundgewebe. Die Maschen des Stromagerüsts sind mit freien Zellen, vorwiegend mittelgroßen Lymphozyten und Plasmazellen, angefüllt. Daneben finden sich histozytäre Elemente mit phagozytären Fähigkeiten, die aus dem örtlichen Retikulum stammen. Eosinophile Leukozyten sind in geringer Zahl vorwiegend in den basalen Stromaschichten anzutreffen. Nach eigenen Untersuchungen werden neutrophile Leukozyten beim Säugling nur vereinzelt beobachtet; Mastzellen gehören sicher nicht zum physiologischen Zellbild. Während vielfach angenommen wird, daß der Zellgehalt des Zottenstromas in seiner quantitativen und qualitativen Zusammensetzung bedingt durch Ernährung und verschiedene Verdauungsphasen

größeren Schwankungen unterworfen ist [SIEGMUND (1), MAXIMOW], haben darauf abgestellte eingehende Untersuchungen KUCZINSKIS bei der Maus keinen eindeutigen Beweis für einen Zusammenhang zwischen Zellgehalt und Verdauungsphasen erbracht. Für die Maus stelle eine beträchtliche Leukozytose keinen normalen Vorgang mehr dar. Hungerzustände allerdings führen zu einer Zellverarmung des Stromas, so daß ganze Zotten nur aus dem retikulären Grundgewebe bestehen können (KUCZINSKI).

Die Muscularis mucosa besteht beim Säugling aus wenigen schmalen Zügen glatter Muskulatur, die als deutlich abgrenzbare Schicht wenig in Erscheinung tritt. Sie wird gelegentlich durch lymphatisches Gewebe in ihrem Verlauf abgedrängt oder völlig durchbrochen.

Aus sehr lockerem, normalerweise recht zellarmem Bindegewebe ist die Submucosa aufgebaut. Physiologisch ist bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen eine leichte Metachromasie des Bindegewebes, der relativ lockeren und breiten Submucosa, die etwa ab dem dritten Lebensmonat nicht mehr zu beobachten ist, und danach nur unter pathologischen Bedingungen in Erscheinung tritt. Die Submucosa enthält auch im Säuglingsalter relativ zahlreiche Mastzellen. Elastische Fasern sind, wenn auch nicht in der Ausdehnung wie beim Erwachsenen, vorhanden.

In funktioneller Hinsicht hat das lockere Bindegewebe große Bedeutung. Es gewährleistet die notwendige Verschieblichkeit der Mucosa gegen die Muscularis propria, ohne daß es bei diesen ausgedehnten Gleitbewegungen zu einer Störung in der Blut- und Nervenversorgung kommt. PETERSEN nimmt außerdem an, daß das lockere Bindegewebe für den Wasserhaushalt des Körpers von Bedeutung sei. Es wird auf diese Gewebsschicht noch eingegangen werden.

Die Tunica muscularis des Dünndarms besteht aus zwei auch funktionell getrennten Schichten glatter Muskulatur. Beide Muskelschichten werden durch Bindegewebe voneinander getrennt, das beim Säugling nur wenig elastische Fasern enthält. Beim Erwachsenen ist die Muskulatur stärker ausgebildet, so daß die Tunica muscularis so stark ist wie Mucosa und Submucosa zusammen. Im Säuglingsalter sind alle drei Darmwandschichten etwa gleichstark entwickelt.

Die äußerste Darmschicht wird von der Tunica serosa mit ihrer häufig kaum erkennbaren Subserosa gebildet.

Besonders bemerkenswert ist die außerordentlich starke Versorgung des Darmes mit nervösen Elementen, wie sie in gleicher Stärke in keinem anderen Organ vorhanden ist. Schon die Mucosa weist einen relativ reichen Gehalt an netzartig sich ausbreitenden zarten Nervenfasern auf. Die Submucosa enthält reichlich Ganglienzellgruppen und Nervenfasern, wobei Ganglienzellen bis in den oberen Submucosaanteilen der KERCKRINGSchen Falten zu beobachten sind. Noch mächtiger ist die Entwicklung des Plexus muscularis, der zwischen den beiden Muskelschichten gelegen ist. Übersichtlicher werden die Verhältnisse durch ein Schema von STÖHR jr. dargestellt (Abb. 1).

An lymphatischen Bildungen müssen im Darmtrakt zwei Formen unterschieden werden. 1. die Einzelknötchen und 2. die zusammengesetzten PEYER-

schen Plaques. Erstere finden sich im ganzen Dünn- und Dickdarm. Sie nehmen im Dünndarm von oben nach unten an Zahl und Größe ab, ebenso von den oberen Colonanteilen zum Rektum hin. Die Einzelknötchen oder Solitärfokkel haben keine Kapsel. Sie bestehen aus einem netzförmigen Grundgerüst retikulärer,

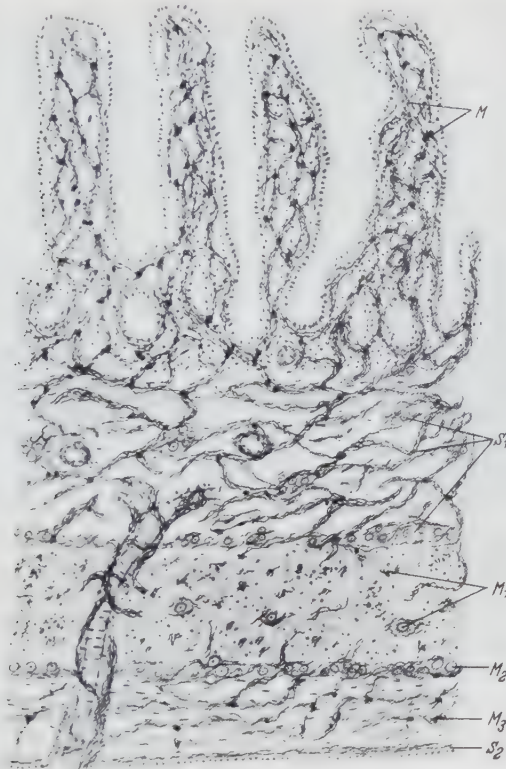


Abb. 1. Schema zur Innervation des Darmkanals. M-Plexus mucosus, S<sub>1</sub>-Plexus submucosus (MEISSNER), M<sub>1</sub>-Plexus muscularis profundus, M<sub>2</sub>-Plexus myentericus (ACERBACH), M<sub>3</sub>-Plexus muscularis superficialis, S<sub>2</sub>-Plexus subserosus. (Aus: Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen von STÖRM, Ph. jr., Springer Verlag 1951).

speicherfähiger Zellen mit argyrophilen Fibrillen und den freien runden Zellen in den Maschen dieses Netzes. Lymphsinus und Lymphgefäße sind im Inneren der Knötchen nicht vorhanden. Die Bildung von Keimzentren ist stets Ausdruck erhöhter Aktivität, sie fehlen beim Neugeborenen [SIGMUND (2), WETZEL]. Die Entwicklung der Fokkel erfolgt beim Menschen in der Mucosa und von dort dringen sie weiter in die Submucosa durch Lücken der Muscularis mucosae (STÖRM).

Die PEYERSchen Plaques gelangen fast ausschließlich im unteren Ileum zur Beobachtung und sind beim Säugling weniger zahlreich ausgebildet. Sie liegen konstant gegenüber der Mesenterialwurzel. KUCZINSKI sah bei eiweißreicher Er-

nährung mächtige Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Nach LEFHOLZ führe kalorienreiche, fettreiche Diät zu einer Vermehrung dieses Gewebes. Durch klinische Beobachtungen im Kleinkindesalter kann als gesichert gelten, daß Ernährungsfaktoren bei der Entwicklung des Lymphgewebes eine deutliche Rolle spielen. Wichtiger als eine einseitige Ernährung scheint die Bedeutung der Überernährung überhaupt.

## 2. Zur Frage postmortaler und agonaler Veränderungen am Säuglingsdarm

Die Hinfälligkeit der Darmschleimhaut des Säuglings nach dem Tode, ganz besonders bei Darmerkrankungen, ist wiederholt hervorgehoben worden, ebenso die Schwierigkeit, intravitale Prozesse von Leichenveränderungen abzugrenzen. Das Studium der postmortalen Veränderungen besitzt daher in der Beurteilung der Darmerkrankungen im Säuglingsalter große praktische Bedeutung. HEUBNER zog als erster zur Untersuchung nur lebensfrisch fixiertes Material heran. Nach seinen Angaben sind bereits 3–4 Stunden nach dem Tode kadaveröse Veränderungen aufzufinden. STOERK gewann bei seinen Studien über die Cholera die Überzeugung, daß es dabei auf Viertelstunden ankomme. Aus dem gleichen Grund bezeichnet BESSAU (1) sofortige Fixierung post mortem als ein unbedingtes Erfordernis. Freilich wird diese Forderung in der Praxis gelegentlich auf Schwierigkeiten stoßen, für eine exakte Befunderhebung muß sie jedoch aufrechterhalten werden (Abb. 2). Das beweisen eigene Untersuchungen über Leichenveränderungen bei darmgesunden und darmkranken Säuglingen.

Zu vergleichenden Untersuchungen wurden jeweils bei demselben Fall in verschiedenen Zeitabständen nach dem Tode (Frühsektion, 3–4 Stunden und 8 bis 10 Stunden post mortem) entsprechende Darmabschnitte entnommen. Die weitere Behandlung war in allen Fällen gleich. Im Frühsektionsmaterial ergeben sich zwischen darmgesunden und darmkranken Säuglingen — die pathologischen Veränderungen finden in diesem Zusammenhang keine Berücksichtigung — nur geringfügige Unterschiede, die vorwiegend das Epithel betreffen. Die Tunica propria und die übrigen Darmwandschichten sind zu diesem Zeitpunkt eindeutig frei von kadaverösen Veränderungen. Wesentliche Unterschiede weist das 3 bis 4 Stunden später entnommene Material auf. Während bei den darmgesunden Säuglingen jetzt das Epithel überwiegend abgelöst und, wie die ganz oberflächlichen Mucosaanteile, autolytisch verändert ist, sind bei den darmkranken Säuglingen die postmortalen Veränderungen bis in die Tiefe der Mucosa vorgedrungen. Das Epithel ist praktisch nur noch in der Tiefe einiger LIEBERKÜNScher Drüsen gut strukturiert zu erkennen. Die Tunica propria ist zum Teil bis in die basalen Schichten von der Autolyse betroffen und stellt sich als homogene, schwach eosin gefärbte Masse ohne jede Kernfärbung dar. An mehreren Stellen hat der Prozeß die Muscularis mucosae erreicht. Die einzelnen Zellelemente besitzen offensichtlich eine verschiedene Resistenz gegenüber den autolytischen Vorgängen. Größere Widerstandskraft kommt dem lymphatischen Gewebe der Solitärfollikel

zu. Auch die glatten Muskelfasern in den Zotten liegen vielfach gut strukturiert und gefärbt inmitten homogener Massen. Diese erhöhte Resistenz der Muskelfasern gegenüber postmortalen Einflüssen ist möglicherweise der Grund dafür, daß die Muscularis mucosa nur selten überschritten wird. Im 8—10 Stunden post

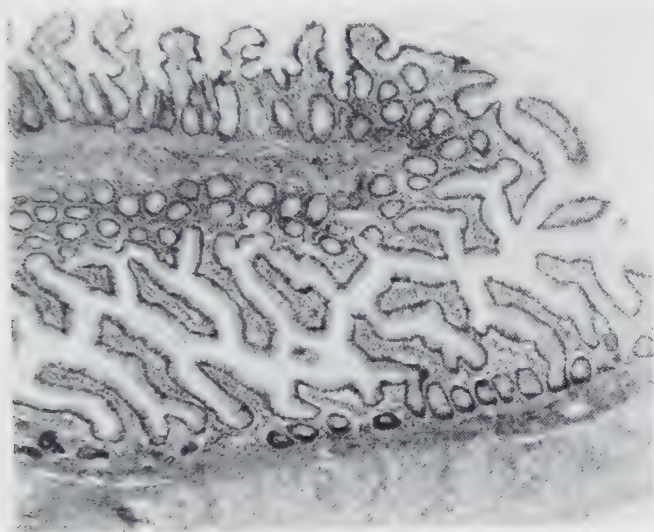


Abb. 2. Normaler oberer Dünndarmabschnitt. „Ruhiges Epithelbild.“ Klinische Diagnose (K. D.): Bronchopneumonie (7 Wochen alter Säugling ♀)\*.

mortem entnommenen Material treten die Unterschiede zwischen darmgesunden und darmkranken Säuglingen nicht mehr so deutlich in Erscheinung, da erstere jetzt auch stärkere, durchaus gleichartige postmortale Veränderungen der Mucosa aufweisen.

Die Stärke der postmortalen Veränderungen nimmt allgemein vom Duodenum zum Ileum hin ab. Diese Abnahme der Intensität entspricht nach HELMHOLTZ dem abnehmenden Gehalt der Darmschlingen an wirksamen Verdauungssäften. Auch der  $p_{H}$ -Wert hat Einfluß auf die autolytischen Vorgänge im Darm (ARNOLDT). Bei  $p_{H}$  7 ist besonders starke Bakterieneinwirkung vorhanden. Die Kerne verschwinden bei noch gut erhaltenen Plasmastrukturen. Bei Bakterieneinwirkung ist demnach vorwiegend das Gerüst gefärbt, in bakterienfreien Schnitten stechen hauptsächlich die Kerne hervor.

Es wurde immer wieder behauptet, daß agonal und besonders nach dem Tode die Darmwandschichten schnell von Bakterien durchsetzt werden [TIGHE-DREICH, CZERNY-KELLER, BESSAU (1), BOSSERT UND LEICHTENTRETT]. Für diese Behauptung ließen sich weder am histologischen Schnitt bei entsprechenden Bakterienfärbungen noch durch gleichzeitige bakteriologische Untersuchungen (BOEHM-ALSI)

\* Bei allen Mikrophotogrammen handelt es sich um Gewebe, die innerhalb 60 Minuten post mortem konserviert wurden.

Beweise erbringen. Im histologischen Schnitt fällt bei den spät entnommenen Darmabschnitten gegenüber dem Frühsektionsmaterial eher eine Verminderung der Bakterienzahl auf. Dieser Eindruck wird dadurch hervorgerufen, daß die intravital hauptsächlich mit Bakterien durchsetzten Gebiete — Epithel, obere Anteile der Mucosa, Darmchymus — rasch von den postmortalen Vorgängen erfaßt werden, und durch Lösung des Gewebsverbandes bei der technischen Bearbeitung überwiegend verlorengehen. Aus dem beim üblichen Sektionsmaterial zur Untersuchung gelangenden „Schleimhautstumpf“ kann also bei kritischer Befunderhebung weder etwas über die mögliche bakterielle Infektion der Schleimhaut noch über eventuell abgelaufene pathologische Prozesse ausgesagt werden. Bestenfalls läßt sich bei schweren, tiefgreifenden Enteritiden ein gewisser Anhalt für die intravitalen Vorgänge gewinnen. Die wichtige Beurteilung des Darmchymus, Epithels, GRÜNHAGENSchen Raumes und der oberflächlichen Mucosaschichten wird selten möglich sein. Da in der Mehrzahl der Fälle bei den primären Darmerkrankungen im Säuglingsalter die Hauptveränderungen in diesen Gewebsschichten lokalisiert sind, müssen sie bei Untersuchungen am üblichen Sektionsmaterial der Diagnosestellung entgehen.

Schwieriger ist die Frage zu beurteilen, inwieweit agonale Einflüsse zu morphologisch faßbaren Veränderungen führen können. REIKA sah bei seinen Frühsektionen Epitheldefekte nur bei schwerer Agone. Eigene darmgesunde Fälle mit langdauernder schwerer Agone (interstitielle Frühgeborenenpneumonie, Neugeborenentetanus, Meningomyelozele mit Hydrozephalus internus) wiesen schon im Frühsektionsmaterial teilweise Veränderungen auf, die nach dem Erscheinungsbild den postmortalen entsprachen. Nicht sicher zu entscheiden ist hierbei die Frage, ob ihr Beginn erst postmortal oder bereits agonal eingesetzt hat. Bei der relativ großen Ausdehnung und der Kürze der post mortem vergangenen Zeit wird man dazu neigen, einem agonalen Beginn zuzustimmen. Auch für die Gastromalazie ist ja teilweise ein prämortaler Beginn anzunehmen, wobei nicht nur Erkrankungen des Magens selbst eine Rolle spielen. Sie wird häufig auch bei zerebralen Erkrankungen gefunden und ihre Abhängigkeit von Zirkulationsstörungen diskutiert. Ähnliche Erscheinungen sind beim Pankreas unter dem Bild der Fettgewebsnekrose bekannt.

### 3. Das pathologisch-anatomische Bild der akuten Enteritis

In den letzten Jahren berichten zahlreiche Autoren über positive Dyspepsiecolibefunde bei den sog. akuten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Die Zahlenangaben schwanken bei klinisch-bakteriologischen Untersuchungen zwischen 30 und 50% (Ausführliche Literaturangaben s. im Kapitel von O. H. BRAUN.) Bei den schweren Formen allein liegt der Prozentsatz höher (KREPLER und ZISCHKA, OCKLITZ, OCKLITZ und SCHMIDT). OCKLITZ kommt nach seinen Untersuchungen zu der Überzeugung, daß die schwersten Formen der enteral bedingten „Dyspepsien“ fast ganz von Dyspepsiecoli als spezifischen Erregern ausgelöst sind. Auch in der inneren Medizin gewinnt die Ansicht an Bedeutung, daß es sich bei den chronischen dyspeptischen Störungen im Erwachsenenalter um die Folge

der pathologischen Darmbesiedlung mit einer gramnegativen (Coli-)Flora handelt (HENNING und BAUMANN). Die rein alimentäre Genese der Darmerkrankungen rückt dadurch immer mehr in den Hintergrund. Zwar ist auch vom Standpunkt des Pathologen rein alimentären Einflüssen die Möglichkeit einer gewissen entzündungserregenden Wirkung im Magen-Darm-Kanal einzuräumen. Im Hinblick auf die Wirkung chemischer Zersetzungsprodukte im Darminhalt sowie in Art und Menge abnorm beschaffener Nahrung meint SIEGMUND: „Nach meinen Vorstellungen über den Entzündungsprozeß, den ich unter gesteigerten resorptiven Leistungen ortsfremden Materials sich abspielen sehe, wird es dabei fließende Übergänge zwischen noch im Rahmen normaler Leistungen sich bewegender Vorgänge über einfache Regulationen bis zu krankhaften Störungen geben.“ Wie weit aber Ernährung oder pathologische Verdauungsvorgänge in der Lage sind, zu den schweren Formen, insbesondere der enteritischen Toxikose, zu führen, erscheint ihm fraglich.

In den letzten Jahren wurden bei frühsezierten Säuglingen pathologisch-histologische [LIGNER (1)] und bakteriologische (BOEHM-AUST) Untersuchungen des Magen-Darm-Kanals durchgeführt. Bei den akuten und chronischen sog. Ernährungsstörungen konnten dabei in über 80% der Fälle Dyspepsiecoliinfektionen sowie entzündliche Veränderungen im Magen-Darm-Kanal nachgewiesen werden. Der hohe Prozentsatz positiver Dyspepsiecolibefunde ist sicher darauf zurückzuführen, daß das Sektionsmaterial naturgemäß eine Auslese der schwersten klinischen Verlaufsformen darstellt. Daraus erklärt sich wohl auch die relativ große Differenz zu den vorgenannten Ergebnissen, gewonnen am klinischen Untersuchungsgut, das sich hauptsächlich ja aus leichten und mittelschweren Erkrankungen enteraler und parenteraler Genese zusammensetzt. Ein weiterer Grund ist andererseits in dem in unseren Breiten seltenen Vorkommen von Salmonellen- und Shigellen-Infektionen zu suchen. Auch Virusinfektionen und Darmerkrankungen durch fakultativ-pathogene Spaltpilze stellen ein nicht häufiges Ereignis dar. Man wird daher heute annehmen dürfen, daß es sich bei den schweren und schwersten Formen der sog. Ernährungsstörungen in der Mehrzahl um Dyspepsiecolienteritiden handelt.

#### **a) Makroskopische Befunde**

Bei den akuten Darmerkrankungen ergibt die rein makroskopische Betrachtung des Bauchraumes und der Schleimhautoberfläche kein einheitliches Bild. Am häufigsten ist eine mehr oder weniger starke Auftreibung und Gasfüllung der Darmschlingen, auch bei Eröffnung des Bauchraumes kurz nach dem Tode, zu finden. Es besteht kein Zweifel, daß diese Erscheinungen längere Zeit post mortem meist noch ausgeprägter zu beobachten sind. Andererseits kann, entgegen der Ansicht von HELMHOLTZ, der die Blähung nur als Leichenveränderung auffaßt, kein Zweifel daran bestehen, daß es auch intra vitam und nicht nur agonal bei Durchfallstörungen zu starker Dilatation und Gasfüllung der Darmschlingen kommt, wie auch die klinische Erfahrung lehrt. Motilitätsstörungen und abnorme Bakterienbesiedlung des Darmes sowie Kreislauffunktionsstörungen sind dabei

als begünstigende Faktoren zu betrachten. Wenn die bei Frühsektionen zu beobachtende abnorme Dilatation und Gasfüllung besonders der Dünndarmschlingen auch den dringenden Verdacht einer Darmstörung ergibt, so darf dabei nicht außer acht gelassen werden, daß die gleichen Symptome, wenn auch nicht so häufig, bei darmgesunden Säuglingen beobachtet werden können. Verdächtig ist eine schlaaffe Beschaffenheit der Darmschlingen, denen schon äußerlich ihr massiger, dünnflüssiger Inhalt anzumerken ist. Klebrige Beschaffenheit der Darmserosa sowie eine fadenziehende Peritonealflüssigkeit werden bei Darmerkrankungen allgemein als charakteristisch angesehen. Beides ist auch bei darmkranken Säuglingen gelegentlich vorzufinden [PEIPER, ILGNER (3)]. Diese Befunde sollten jeweils zu einer genauen Inspektion der Darmserosa Anlaß geben, da mikroskopisch nicht selten beginnende Peritonitiden nachweisbar sind. Eine leichte Rotfärbung der Außenseite durch vermehrte Gefäßfüllung ist bei den katarrhalischen Darmentzündungen fast immer vorhanden, wenn früh genug seziiert wird. Die Rotfärbung macht nach dem Tode vielfach einem schmutzigen Grau Platz. KRAMAR und KOVACS beobachteten bei Untersuchungen zur Pathologie der Säuglingsintoxikation im Tierexperiment, daß hyperämische Bezirke der Darmschleimhaut und strotzende Gefäßfüllung wenige Stunden nach dem Tode wieder schwinden, da das Blut in die größeren Gefäße abfließe. Sie vermuteten daher, daß es beim Säugling ebenso sein könne. Die makroskopisch sichtbare Hyperämie der Gefäße in der Mucosa geht nach dem Tode sicher zurück und ist im üblichen Sektionsmaterial wesentlich geringer oder nicht mehr festzustellen. Allerdings kann aus dem Fehlen der makroskopisch sichtbaren Hyperämie auch bei Frühsektionen nicht auf das Fehlen eines entzündlichen Prozesses überhaupt geschlossen werden.

Die mesenterialen Lymphdrüsen sind häufig vergrößert und können markige Schwellung aufweisen. Man muß aber bei ihrer Beurteilung dem Ernährungszustand des Gesamtorganismus Rechnung tragen. Wesentliche Anhaltspunkte bietet der Darminhalt, der in Farbe, Zusammensetzung, Konsistenz und Geruch in starkem Maße von der Funktion der Schleimhaut abhängig ist. Leider findet er bei den Obduktionen nicht immer die notwendige Beachtung. Makroskopisch auffallende Beimengungen von Blut und Eiter sind bei den Darmerkrankungen des Säuglings mit Ausnahme der Dysenterie und den Erkrankungen der Paratyphusgruppe selten. Häufiger enthält der Inhalt, besonders im Dünndarm, stärkere Beimischung von relativ dünnflüssigem Schleim.

Für die histologische Beurteilung ist es zweckmäßig, den Darminhalt in dem zur Untersuchung gelangenden Darmabschnitt möglichst in engem Kontakt mit der Schleimhaut zu belassen und auf eine makroskopische Beurteilung der Darmoberfläche in diesem Abschnitt zu verzichten. Alkoholfixierung hat sich hierfür gut bewährt.

Möglicherweise ist die gute Wirkung des Alkohols in seiner besonders Mucinsubstanzen konservierenden Fähigkeit zu suchen. Bei Formalinfixierung ist die nachfolgende Einbettung des Gewebes in Gelatine für die gleichzeitige Beurteilung des Darminhaltes unerläßlich, da er bei den anderen Verfahren nahezu regelmäßig während der technischen Bearbeitung verloren geht, ebenso durch den Erkrankungsprozeß bereits geschädigte Epithelstrecken. Die wichtige histologische Beurteilung dieser Gewebsanteile sowie des GRÜNHAGEN'schen Raumes wird dadurch unmöglich.

Häufig läßt die Darmschleimhaut samtartige Schwellung und Rötung erkennen, wenn früh genug seziiert wird. Schon makroskopisch sichtbare Blutungen gehören zu den Seltenheiten, ebenso fehlen im allgemeinen schon makroskopisch sichtbare Ulzerationen. In manchen Fällen lagert dem Epithel eine glasige Schleimschicht auf oder in wechselnder Ausdehnung dünne Membranen, die nicht ohne Substanzverlust von der Schleimhaut zu trennen sind. Die Erscheinungen können in den einzelnen Darmabschnitten durchaus verschieden sein. Bevorzugt ist der untere Dünndarm betroffen. Die Beteiligung des Colons ist unterschiedlich, es können histologisch schwere Veränderungen am Dünndarm bestehen, an denen sich der Dickdarm nicht beteiligt. Diese Tatsache kann klinisch bedeutungsvoll werden, da schwerste akute Darmerkrankungen mit toxischen Symptomen ohne Durchfälle verlaufen können.

In eigenem Untersuchungsmaterial befindet sich ein neun Monate alter Knabe, der wegen einer bohnen großen Meningozele am Hinterhaupt in stationäre Behandlung kam. Zu Hause wurden wiederholt Kramp fzustände und Temperatursteigerungen bis 40° beobachtet. Bei dem debilen Kind fand sich neben der Meningozele ein Mikrozephalus und beiderseitige Klumpfußbildung. In der zweiten Woche des Klinikaufenthaltes trat Hyperpyrexie mit tonisch-klonischen Krämpfen auf, dabei Obstipation. Da eine Ursache nicht zu finden war, wurde der Zustand im Hinblick auf die Anamnese und den Befund als „zerebral bedingt“ aufgefaßt. Unter Entwicklung toxischer Erscheinungen trat nach wenigen Tagen der Tod ein. Die Frühsektion deckt eine schwere akute Gastroenteritis auf. Der Darm war mäßig gebläht. In den unteren Dünndarmschlingen fand sich dünnflüssiger schleimiger Inhalt, während der untere Dickdarm noch normal geformten Stuhl enthielt. Die Schleimhaut im mittleren und unteren Dünndarm war gerötet und geschwollen. Bakteriologisch konnten bei der Obduktion in allen untersuchten Dünndarmabschnitten (oberer, mittlerer, unterer) *Dyspepsie coli* vom Typ O 111 nachgewiesen werden.

Die Größe der Follikel und PEYERSchen Plaques war besonders in der älteren Literatur über die Darmerkrankungen im Säuglingsalter Gegenstand häufiger Diskussionen. Ihre Vergrößerung und Schwellung wurde vielfach als Ausdruck einer auf das lymphatische Gewebe begrenzten Entzündung gewertet und als Enteritis follicularis bezeichnet (ORTH, KUNDRAT u. a.). CZERNY und KELLER befaßten sich eingehend mit dieser Frage und kamen zu einer Ablehnung solcher Befunde. Auch SIEGMUND (1) warnt vor einer kritiklosen Überbewertung. Rote Säume oder Blutungsherde an den Knötchengrenzen würden auf entzündliche Prozesse hinweisen. Tatsächlich ist das makroskopische Verhalten der lymphatischen Bildungen im Darm sehr unterschiedlich, und in der Mehrzahl der Fälle läßt sich bei Berücksichtigung aller Faktoren, die auf die Entwicklung des lymphatischen Gewebes Einfluß nehmen können, nichts Sicheres sagen. Ulzeröse Prozesse im Bereich der Follikel gehören sicher nicht zu dem normalen Bild der sog. Ernährungsstörungen im Säuglingsalter.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei frühzeitig durchgeführter Sektion in der Mehrzahl makroskopisch Befunde erhoben werden können, die auf eine Erkrankung des Darmes hinweisen. Aber auch bei Frühsektionen kann die Darmschleimhaut im Vergleich zu der Schwere des klinischen Bildes makroskopisch enttäuschend wenig bieten oder völlig unverdächtig erscheinen. Je später die Sektion durchgeführt wird, um so stärker werden die Erscheinungen durch postmortale Einflüsse verwischt. Es können

daher positive Befunde für das Vorliegen einer Darmerkrankung gewertet werden, negative lassen aber nicht den gegenteiligen Schluß zu.

### **b) Mikroanatomische Befunde**

Wie sehen die Veränderungen am Epithel aus? Eindrucksvoll ist immer wieder die Epithelbesiedlung mit Bakterien, vorzugsweise des Dünndarmes. Sie beginnt auf den Zottenhöhlen, und zwar werden am frühesten die Zotten auf der Höhe KERCKRINGscher Falten befallen. In Anfangsstadien finden sich nur einzelne Colibakterien, teilweise haften sie in Form kleiner Bakteriennester. Die Tiefe der Drüsenschläuche bleibt anfangs verschont. Relativ bald aber breitet sich ein kontinuierlicher Bakterienrasen über das gesamte Oberflächenepithel aus. An den Stellen bakterieller Besiedlung kommt es zu einer Zerstörung des Cuticularsaumes mit unregelmäßiger Begrenzung des Plasmas. Der bei darmgesunden Säuglingen zu beobachtende geordnete Epithelaufbau wird gestört. Die Kerne stehen vielfach nicht mehr basal, sondern sind in den verschiedensten Zellebenen anzutreffen. Es können sich dabei scheinbar „mehrschichtig“ angeordnete Epithelleisten entwickeln, Bilder, die von den durch tangentielle Schnittführung vorgetäuschten eindeutig zu trennen sind. Diese „Unruhe des Epithels“ wird vielfach durch vermehrte Rundzelleneinwanderung noch gesteigert. In fortgeschrittenen Stadien dringen die Bakterien in die Tiefe, und es kommt zur Dissoziation der Saumzellen und Ablösung der Zellen aus dem Verband. In den angrenzenden Schichten der Tunica propria sind zu diesem Zeitpunkt bereits Zeichen der Kreislaufstörung zu erkennen mit verstärkter Flüssigkeitsdurchtränkung des Stromas, neben deutlichen Änderungen in seinem zelligen Bestand. So entwickeln sich ausgeprägte Desquamativkatarrhe mit Abstoßung von reichlich Epithelzellen, starker Schleimabsonderung sowie Austritt eiweißreichen Exsudates und Zellemigration aus der Tunica propria. Die desquamierten und exsudierten Bestandteile sind durchsetzt mit Bakterien bei geeigneter Technik im Darmlumen wiederzufinden und geben eine wertvolle Ergänzung des an der Schleimhaut ablaufenden Prozesses. Zurück bleiben flächenhafte Erosionen mit teilweise ausgedehnten Diapedeseblutungen im oberen Zottenstroma. Das Plasma der Epithelien ist trüb geschwollen, die Kerne zeigen nekrobiotische Veränderungen, wobei blasige Schwellung, Kernwandhyperchromatose, ebenso aber Pyknose und chromatolytische Prozesse zu beobachten sind. Gelegentlich verläuft der Epithelprozeß im unteren Dünndarm oder Dickdarm unter dem Bild einer pseudomembranösen, oberflächlich nekrotisierenden Entzündung. Die Störungen im Bereich der terminalen Strombahn, Peristase oder völlige Stase sind dabei besonders ausgeprägt. Dem Epithel lagert dann eine mitunter mächtige Pseudomembran auf, die sich aus reichlich zähem Schleim, abgeschilferten Epithelien, emigrierten Zellen aus dem Zottenstroma und geronnenem eiweißreichem Exsudat zusammensetzt. Das Epithel ist von dieser Schicht vielfach nicht zu trennen und ist als untere Begrenzung mit ihr verfilzt. Die Kerne sind überwiegend pyknotisch und das Plasma verwaschen und unregelmäßig begrenzt. Tiefere Nekrosen oder Ulzerationen gelangen hierbei jedoch nicht zur Beobachtung.

Häufig sind bei akuten Darmentzündungen die Becherzellen stark vermehrt. MARFAN und BERNARD erhoben diesen Befund bereits 1899 und faßten ihn als besondere Form der Epitheldegeneration auf. Ein Jahr später spricht MARFAN von „Transformation mucoides“ und sieht darin keine Schädigung des Epithels, sondern extreme Schleimabsonderung zum Zeichen der Abwehr. Stark vermehrt sind weiterhin die Mitosen der Epithelzellen, deren Vorkommen sich dann nicht mehr auf den mittleren Bereich der Drüsenschläuche beschränkt, sondern auch in den oberen Bezirken zu beobachten ist. Dieser Mitosenreichtum regeneriert wahrscheinlich sehr rasch die vermehrt untergegangenen Zellen.

Der GRÜNHAGENSche Raum ist in der Mehrzahl erweitert und mit körnig-fädigen Massen angefüllt, die sich mit Eosin deutlich anfärben. Das färberische Verhalten läßt auf einen stärkeren Eiweißreichtum der geronnenen Flüssigkeit schließen, wobei die Fibrinfärbung nur selten positiv ausfällt. Wie bei der Cholera ist auch bei der Colienteritis der Säuglinge zu beobachten, daß das Stroma vom Zottenepithel in der Art eines „zu großen Handschuhfingers“ (STOERK) überragt wird, wobei der Raum zwischen Epithel und Stroma mit reichlich Exsudat und Entzündungszellen angefüllt ist, die im Falle eines Platzens ins Lumen ausgeschüttet werden. Häufig sind reichlich Rundzellen und auch polymorphkernige Leukozyten darin enthalten. Das Fehlen zelliger Gebilde kann aber nicht, wie STOERK annimmt, als Ausdruck einer artefiziellen Auspressung der Flüssigkeit in den subepithelialen Raum gewertet werden. Es ist anzunehmen, daß die Flüssigkeitsansammlung im GRÜNHAGENSchen Raum und die Durchtränkung des Zottenstromas Ausdruck parallel ablaufender entzündlicher Exsudation sind und eine pathogenetische Einheit darstellen. Dafür sprechen auch neue von KRONEBERG durchgeführte bioptische Untersuchungen. Im Exsudat wurden wiederholt mehr oder weniger zahlreich coliforme Stäbchen nachgewiesen, auch bei darüber erhaltenem intaktem Epithel. Grampositive Erreger gelangten nur ausnahmsweise zur Darstellung und ausschließlich in Kombination mit erheblichen Epitheldefekten.

Bei den akuten Durchfallstörungen sind humorale Vorgänge im Zottenstroma des Dünn- und Dickdarmes nur selten zu vermissen und stehen im Ablauf des histologisch faßbaren Geschehens zeitlich an erster Stelle. Schon bei Übersichtsbildern fällt der plumpe Bau der Zotten auf, die kolbig oder pilzförmig aufgetrieben sein können. Die Zotten sind in den lumennahen Bezirken oft besonders stark verdickt und liegen mit ihren Seitenflächen dicht aneinander. Die Tunica propria ist ödematös durchtränkt und ist dadurch aufgelockert. Diese vermehrte Durchsetzung mit Blutflüssigkeit hat eine Aufquellung des Faserretikulum zur Folge, die am stärksten subepithelial zu beobachten ist. Die Fasern auf den Zottenhöhen sind dabei am stärksten betroffen, während die gleichen Veränderungen an den subepithelialen Fasern der Zottenseitenflächen fehlen oder wesentlich geringer sind. In schweren Fällen sind die glatten Muskelfasern ebenfalls aufgequollen und hyalinisiert. Wenn die Muscularis mucosa an diesen Veränderungen teilnimmt, dann ist sie verbreitert, verwaschen konturiert, am stärksten im Bereich der Zirkularfalten. Betrachtet man die Gefäße, so ist eine starke Erweiterung und pralle Füllung der Kapillaren und Venen fast immer vorhanden. Die oberflächlichen, epithelnahen Kapillarschlingen zeigen dabei überwiegend die stärkste

Dilatation mit Austritt von Erythrozyten. In schweren Formen sind ganze Zottenkuppen hämorrhagisch. Gelegentlich gelangt das Vollbild der kapillären Stase mit Ausbildung homogener Erythrozytenzylinder oder hyaliner Zylinder zur Beobachtung. Die Kapillarwände können sich als breite, blasse, doppelt-konturierte Ringe abzeichnen. Reaktive Vorgänge zellulärer Natur bestehen anfangs in Mobilisierung und Schwellung histiozytärer Elemente, die sich phagozytär beteiligen. Die Zellen des Zottengrundretikulum erscheinen geschwollen und vermehrt. Das Zottenstroma ist vielfach diffus lymphozytär infiltriert. An dieser Zellinfiltration können Plasmazellen gleichzeitig beteiligt sein und beherrschen gelegentlich das Zellbild. Bei obigen Vorgängen am Zottenstroma spielen neutrophile Leukozyten eine untergeordnete Rolle. Es finden sich aber fließende Übergänge zu diffuser starker Infiltration der Tunica propria mit neutrophilen Leukozyten und Auswanderung derselben ins Darmlumen. Bei diesen ausgeprägten eitrigen Katarrhen treten Lymphozyten und Plasmazellen zurück, und neutrophile Leukozyten sind der vorherrschende Zelltyp neben einer Zunahme proliferativer und phagozytärer Vorgänge im lympho-retikulären Gewebe.

Die leukozytäre Infiltration greift gelegentlich auf die mucosanahen Anteile der Submucosa über, wiederum besonders im Gebiet der KERCKRINGSchen Falten. Intravasal sind dann Leukozyten vermehrt und auch perivaskuläre Leukozytenansammlungen vorhanden. Man kann also in schweren Fällen offensichtlich Anfänge phlegmonöser Darmentzündungen beobachten.

Bei den eitrigen Katarrhen ist der Eiweißreichtum des Zottenödems besonders augenfällig, so daß die Stromazellen in einer homogenen bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung eosinfarbenen Grundsubstanz zu liegen scheinen. Nicht selten entwickeln sich, besonders auf den Zottenhöhen, fleckförmige Nekrosen. Mastzellen, die normalerweise nur in der Submucosa, perivaskulär in der Muskelschicht und Subserosa vorkommen, sind bei den entzündlichen Prozessen auch in geringer Zahl in der Tunica propria anzutreffen.

Wiederholt konnten im Stroma, meistens in den oberen Schichten, *Escherichia coli* gefunden werden. Intrazellulär phagozytierte Bakterien waren nicht mit Sicherheit nachweisbar, obwohl sich der Verdacht bei Makrophagen mehrfach ergab. Der sichere Nachweis ist durch die Schwierigkeiten in der eindeutigen färberischen Darstellung erschwert, da Kernbestandteile jeweils die gleiche Farbintensität aufweisen. In den zentralen dilatierten Chylusgefäßen war in einigen Fällen eine Infektion zu finden. Die Chylusretention ist nach KAUFFMANN auf behinderte Blutzirkulation zurückzuführen.

Die Unterschleimhaut nimmt fast regelmäßig an dem Erkrankungsprozeß teil. Im Vordergrund steht auch hier die Durchtränkung des Gewebes mit Blutflüssigkeit, die besonders starke Grade im Bereich der Zirkularfalten annimmt und zu einer mächtigen Verbreiterung dieser Gewebsschicht führt. Sehr häufig kommt es dabei zu einer Aufquellung der Bindegewebsfasern. Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat und noch eindrucksvoller bei der Trichromfärbung in der Modifikation nach LADWIG, erweist sich das Bindegewebe in weiten Strecken hyalin umgewandelt. Die einzelnen Fasern erscheinen balkig-breit und homogen. Gelegentlich ist zwischen den Faserzügen die Ödemflüssigkeit schwach eosingefärbt

oder im Trichrompräparat graublau, meistens erscheinen die interstitiellen Räume jedoch optisch leer. Die Gefäße sind überwiegend prall gefüllt. An den Wandungen, besonders der kleinen Arterien, kommt es zu Quellungsvorgängen. Die Endothelzellen sind groß und springen knopfförmig in das Lumen vor. Auch die Intima ist verbreitert. Es finden sich subintimale Vakuolen, die ungefärbt bleiben. Das Gefäßvolumen ist durch die starke Flüssigkeitsdurchtränkung der Gefäßwände stark eingeengt. Die Media erscheint bei schweren Graden als homogener breiter Ring, wobei ganze Wandpartien kernlos sein können. Die Adventitia ist aufgelockert und verbreitert, mit Proliferationstendenz ihrer zelligen Elemente. Daneben gelangen am Endothel vorzugsweise kleiner Gefäße proliferative Vorgänge zur Beobachtung, die so starke Grade annehmen können, daß ein Lumen kaum mehr zu erkennen und der Eindruck solider Zellstränge gegeben ist. Auch die Zellen des lockeren Bindegewebes der Submucosa zeigen erhöhte Proliferations-tendenz mit Ausbildung von Histiozyten, zum Teil in kleineren Zellgruppen angeordnet. Fibrozyten und Histiozyten sind teilweise geschwollen. In den Maschen des Bindegewebes sind außerdem vermehrt Lymphozyten und auch Plasmazellen vorhanden. Neutrophile Leukozyten werden nur ausnahmsweise angetroffen. Auffallend ist der Reichtum an Mastzellen, die sich in allen Schichten finden, bevorzugt aber perivaskulär gelagert sind. Die wenig unterhalb der Muscularis mucosa gelegenen Lymphgefäße enthalten vielfach reichlich Lymphozyten. Sie sind dabei so dicht gelagert, daß die spaltförmigen Öffnungen der Gefäße prall ausgefüllt sind und als solide Knötchen imponieren. Ein örtlicher Zusammenhang mit den lymphatischen Gebilden des Darmes ist nicht gegeben.

Das Verhalten der Ring- und Längs-Muskulatur des Darmes ist unterschiedlich. Häufig nimmt sie wie die anderen Darmwandschichten an der ödematösen Durchtränkung teil. Die Muskelfasern sind trüb geschwollen und durch interstitielles Ödem auseinandergedrängt, und die lockeren, aufgequollenen Bindegewebszüge sind deutlich zu erkennen. Die einzelnen Muskelschichten können sich unterschiedlich verhalten, wobei die inneren Schichten der Ringmuskulatur bevorzugt betroffen sind, was für die Ausbreitung des Prozesses vom Lumen her spricht. An den Fasern selbst können degenerative Vorgänge auftreten. Man findet körnige Entmischung und Auflösung des Sarkoplasmas. In anderen Faserbezirken sind die Fasern homogen verbreitert. Die Kerne erscheinen gequollen und hyperchromatisch. Seltener bestehen kleine Bezirke, in denen Kerne ganz fehlen und die Fasern strukturlos erscheinen. Im Kresylechtviolettpräparat färben sich diese Stellen homogen intensiv blau ohne jede fibrilläre Faserstruktur. HELMKE, der ähnliche degenerative Veränderungen an der Darmmuskulatur bei Erwachsenen beschreibt, trennt davon eine zweite Form ab, die ebenfalls bei den Darm-erkrankungen im Säuglingsalter beobachtet werden konnte. Sie tritt am deutlichsten auf Faserquerschnitten hervor. Wichtig ist die Trennung dieser Veränderungen von Schrumpfkunstprodukten infolge unterschiedlicher Kontraktionszustände der Muskulatur bei der Fixierung. Ähnliche Bilder konnten bei darmgesunden Fällen nicht gefunden werden. Bei dieser zweiten Form, die HELMKE als hydropische Degeneration bezeichnet, finden sich Bindegewebs-maschen, die gelegentlich noch Muskelkerne oder Kernreste, aber kein Myoplasma

enthalten. Bei den Darmstörungen der Säuglinge konnten diese beiden mit Entparenchymisierung der Muskelfasern einhergehenden Formen nebeneinander in gleichen Darmabschnitten beobachtet werden. Sie traten bevorzugt im unteren Ileum und im Colon auf. Verschiedentlich ließen die in der Muskelschicht gelegenen

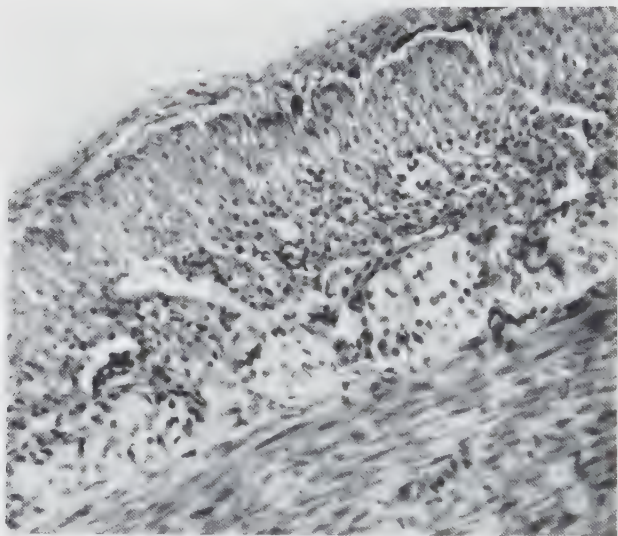


Abb. 3. Ödem des Plexus myentericus mit Erweiterung der periganglionären Räume. Ödematöse Auflockerung der Muscularis und Serosa. Unterer Dünndarm. Histologische Diagnose (H. D.): Serös-schleimiger Desquamativkatarrh. Bakteriologische Untersuchung (B. U.): starkes Wachstum von *Dyspepsiecoli* O 111.\* K. D.: Subtoxische Gastroenteritis (5 Wochen alter Säugling ♂).

Gefäße und Kapillaren perivaskuläre Proliferationstendenz erkennen. Bemerkenswert ist außerdem das häufige Vorkommen von Mastzellen.

Wenig Beachtung fand bisher die Pathohistologie des reichlich entwickelten Nervengewebes. SIEGMUND (2) betont das in der Regel eindrucksvolle Ödem der nervösen Elemente beim Darmbrand des Erwachsenen. ADAM und FROBOESE (1) erwähnen eigenartige Imprägnationen des Plexus myentericus mit Fett und Kalk im Säuglingsalter. Bei 7 Kindern, die innerhalb 48 Stunden an Toxikosen starben, sah MARIONI (1, 2) die frühesten Läsionen an den Ganglienzellen. Die pathologisch-histologischen Veränderungen sind am eindrucksvollsten im Plexus myentericus. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß die Beurteilung des MEISSNERSchen Plexus durch seine geringere räumliche Ausdehnung — man findet zwar reichlich nervöse Zellelemente, aber immer nur in kleinen verstreuten Zellkomplexen — erschwert ist. Am häufigsten besteht eine beachtliche ödematöse Auflockerung des Plexusgewebes mit Erweiterung der periganglionären Räume, wie sie von ASKANAZY bei

\* Alle mitgeteilten bakteriologischen Befunde beziehen sich auf Untersuchungsmaterial, das kurze Zeit post mortem direkt von der Schleimhaut gewonnen wurde. Die bakteriologische Untersuchung wurde durchgeführt von Frau Dr. BOEHM-AUST, Univ.-Kinderklinik Erlangen.

der Peritonitis beschrieben wurde (Abb. 3). Dieses Ödem findet sich auch in dem umgebenden Bindegewebe. Der Plexus erscheint dadurch grobmaschig gebaut und in den ungefärbten Maschen liegen vereinzelt Ganglien- und Begleitzellen. Die Ganglienzellen erscheinen gequollen und sind zum Teil nur schwach gefärbt,

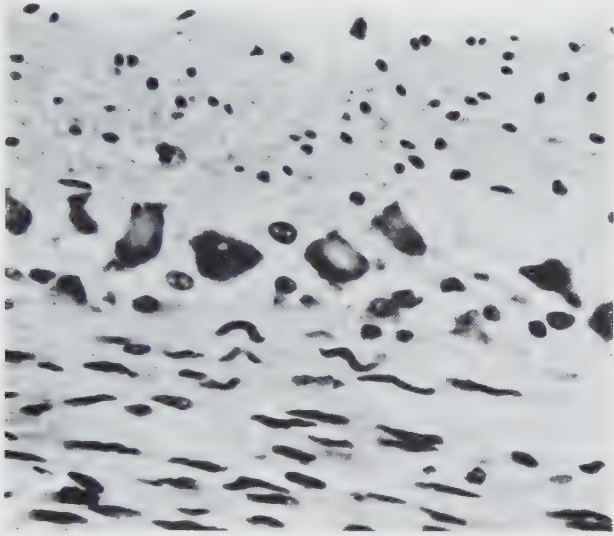


Abb. 4. Regressive Veränderungen an den Ganglienzellen des Plexus myentericus mit Kernpyknosen und Vakuolisierung des Plasmas. Geringes Ödem. Unterer Dünndarm. H. D.: Subakute katarrhalische oberflächlich nekrotisierende Enteritis. B. U.: Soorwachtum\*. K. D.: Enteritische Toxikose (11 Monate alter Säugling ♀).

schemenhaft zu erkennen. Andererseits lassen sich häufig morphologische Veränderungen feststellen, die durch stärkere Basophilie des Plasmas sowie verwaschene Kern- und Plasmazeichnung gekennzeichnet sind (Abb. 4). Der charakteristische Nucleolus ist nicht mehr zu erkennen. Vielfach resultieren polymorphe, geschrumpft erscheinende, dunkle Gebilde, bei denen eine Trennung in Kern und Plasma nicht mehr möglich ist. Diese regressiv veränderten Zellen tingieren sich bei Fettfärbung gelegentlich sudanophil, ohne daß eindeutige Verfettung zu erkennen ist. Bei der Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY-GROS erkennt man in den Ganglienzellen Verklumpung der zytoplasmatischen Neurofibrillen. Die Fortsätze scheinen zum Teil vermehrt, klobig verdickt und fragmentiert. Auch die Fasern des Endnetzes im Plexus mucosus sind vakuolisiert und zeigen körnigwabigen Zerfall (Abb. 5). Sicher muß man sich bei Beurteilung der nervösen Strukturen der möglichen Artefakte durch Fixierung, postmortale Einflüsse und anderes mehr bewußt sein (FEYRTER). Eine Täuschung durch postmortale Einflüsse ist bei dem nur kurze Zeit post mortem fixierten Material auszuschließen. Andererseits erwies sich die vergleichende Untersuchung darmgesunder Fälle auch

\* Das Kind erhielt 3 Tage lang bis zum Exitus Streptomycin per os. Die Stuhluntersuchung 3 Tage vor dem Tode ergab massenhaft Dyspepsiecoli.

hier als sehr wertvoll. Ähnliche Befunde, wie die oben beschriebenen, werden bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Darmes von LEUPOLD, LORENTZEN, WALDBAUM und JABONERO mitgeteilt. Bei Versuchen mit intravenöser Gabe von Colibazillen oder Colitoxin bei jungen Kälbern beobachtete PLANTENGA (1, 2)

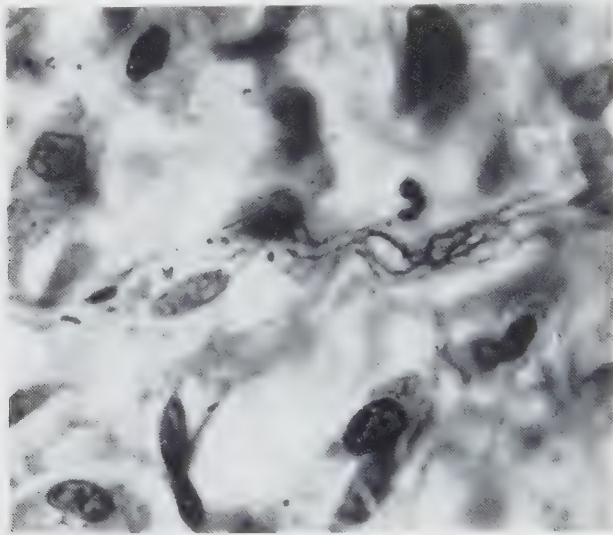


Abb. 5. Vakuolisierung und körnig-wabiger Zerfall der Nervenfasern im Plexus mucosus. Unterer Dünndarm. H. D.: Starker Desquamativ-Katarrh. B. U.: Wachstum von *Coli* O 111. K. D.: Enteritische Toxikose (2 Monate alter Säugling ♀).

starke Veränderungen an den Ganglienzellen des Ganglion coeliacum. Er fand Ganglienzellen gruppenweise degeneriert von Tigrolyse bis zur vollen Entartung mit Zunahme der SCHWANNschen Kerne.

Die Serosa und Subserosa erweist sich in vielen Fällen stark aufgelockert. Die normalerweise sehr schmale, kaum sichtbare Subserosa tritt dadurch als breite, lockere Gewebsschicht in Erscheinung, gelegentlich mit deutlicher Proliferations-tendenz ihrer Bindegewebs Elemente und Homogenisierung ihrer Faserzüge. Die Deckzellen der Serosa sind geschwollen. In diesen Stadien können in der Serosa bzw. Subserosa eindeutig gramnegative Bakterien nachgewiesen werden. In einigen Fällen stellen sich dilatierte Lymphgefäße mit geronnener eosinfarbener Flüssigkeit dar, in denen ebenfalls Bakterien vorhanden sind. Möglicherweise ist diese Durchtränkung der äußeren Darmwandschicht das histologische Substrat der makroskopisch feststellbaren, seifigen Beschaffenheit der Darmaußenfläche. KAUFMANN sah mehrere überraschende Fälle, in denen besonders bei Kindern nach kurzdauernder schwerer Diarrhoe eine diffuse, eitrig-eitrige Durchwanderungsperitonitis zum Tode führte. Wenn auch bei den Enteritiden im Säuglingsalter diffus eitrige Peritonitiden nicht bestehen, so sind doch wiederholt ausgesprochene serofibrinöse Bauchfellentzündungen zu konstatieren. Nach den Erfahrungen von GLANZMANN

liegt dem nicht seltenen paralytischen Ileus bei subakuten prätoxischen sog. Ernährungsstörungen eine serofibrinöse Durchwanderungsperitonitis zugrunde.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der Serosa soll noch auf das Verhalten gelegentlich mitangeschnittener Mesenterialgefäße hingewiesen werden. Vielfach sind bei diesen Gefäßen ähnliche Prozesse zu finden, wie sie bei den submukösen Arterien und Venen beschrieben wurden. Außerdem ist mehrfach eine starke Auflockerung der Gefäßadventitia gegeben, als Ausdruck erhöhter Permeabilität. In der Kresylechtviolett-färbung ist dabei ausgesprochene Metachromasie zu erkennen. Metachromatische Substanzen sind außerdem wiederholt in den sog. Milchflecken vorhanden, ganz besonders dann, wenn es zu einer Reduktion oder zum Schwund der Fettzellen gekommen war.

Die lymphatischen Gewebe des Darmes, Solitärfollikel sowie PEYERsche Plaques, weisen bei den akuten Durchfallerkrankungen überwiegend erhebliche Reizreaktionen auf. In der Mehrzahl finden sich große Reaktionszentren. Sie bestehen überwiegend aus basophilen Lymphoblasten und großen, vielfach geschwollenen Retikulumzellen, die mehr oder weniger reichlich Mitosen erkennen lassen. Kerntrümmer sind reichlich zwischen den Zellen und phagozytiert vorhanden. Bei mehreren enteritischen Toxikosen setzen sich die Reaktionszentren fast ausschließlich aus teils basophilen Retikulumzellen zusammen, die fast knötchenförmige Lagerung zeigen. Auch hier wieder finden sich sehr reichlich Kerntrümmer, sowie Zellpolymorphien und vermehrte Mitosen. Einzelne Retikulumzellen sind nekrotisch und nur noch schemenhaft zu erkennen. Die vorwiegend aus kleinen Lymphozyten bestehenden Follikelaußenzonen sind gelegentlich stärker entwickelt und gut zellhaltig, wobei vermehrt Mitosen zu finden sind. Überwiegend erscheinen sie aber lymphozytenarm, und an den kleinen Lymphozyten laufen rhektische Prozesse ab. Die Endothelzellen der Gefäße imponieren als große, helle Zellen, die bläschenförmig, eng aneinanderliegend in das Lumen vorspringen. Selten besteht leukozytäre Infiltration, vor allem der Follikelaußenzonen, wobei man den Eindruck hat, daß die leukozytäre Infiltration von der Mucosa her auf die Follikel übergreift. Ulzeröse Prozesse im Bereich der lymphatischen Bildungen stellen wohl eine sekundäre Komplikation dar und sind normalerweise nicht vorhanden. Ebenso können eindeutige Bilder einer Enteritis follicularis nicht vorgefunden werden.

#### **4. Das pathologisch-anatomische Bild der chronischen Enteritis**

Im klinischen Bild der Dystrophie steht die chronische Ansatzstörung im Vordergrund. Es ist anzunehmen, daß verschiedenste Faktoren zu einer sog. chronischen Ernährungsstörung führen können. Chronische Unterernährung, langdauernde Fehlernährung, Anlagefehler, Hypo- bzw. Avitaminosen werden genau so zur Dystrophie oder Atrophie führen können wie schwere parenterale Erkrankungen und rezidivierende Enteritiden. Das mikroskopische Bild des Darmes wird daher je nach Art der Grunderkrankung differieren. Die schweren Formen sind jedoch überwiegend durch primäre Darmerkrankungen bedingt oder von rezidivierenden Diarrhoen begleitet. Diesen klinischen Verlaufsformen

entsprechen pathologisch-anatomisch die verschiedenen Schweregrade chronischer Enteritiden, wobei hinsichtlich des bakteriologischen Verhaltens, das für die akuten Enteritiden Gesagte weitgehend Gültigkeit hat.

Schon bei makroskopischer Betrachtung ist die allgemeine Reduktion der Körpergewebe zu erkennen, die besonders am Darm ausgeprägt in Erscheinung tritt. Die Darmwand ist dünn und läßt in schweren Stadien, besonders bei stärkerer Blähung, den Darminhalt durchscheinen. An der Atrophie nehmen alle Darmwandschichten teil, wobei der Darm auf die Hälfte seiner normalen Breite verringert sein kann. Auffallend ist die Blässe des Darmes und auch der Bauchorgane. Nur bei Überlagerung durch akute Entzündungsschübe ist der Darm gelegentlich gerötet. Das lymphatische Gewebe ist makroskopisch kaum zu erkennen, ebenso sind die mesenterialen Lymphknoten überwiegend klein.

Bei Lupenbetrachtung fällt die charakteristische Veränderung des Schleimhautbildes auf. Die einzelnen Zotten sind klein und spitz. Die Drüsenschläuche sind verkürzt und weisen nur vereinzelt Mitosen auf. Verschiedentlich erscheint auch die Zahl der LIEBERKÜHNschen Drüsen vermindert. Das Schleimhautbild des Dünndarmes gewinnt dadurch „Dickdarmähnlichen“ Charakter.

Bemerkenswert ist die stärkere Hinfälligkeit des Epithels. Es kann selbst kurze Zeit nach dem Tode in weiten Strecken fehlen. Dabei handelt es sich zum Teil sicher um postmortale Verluste, die jedoch bei den akuten Erkrankungen bei gleicher Behandlung in diesem Ausmaß nicht in Erscheinung treten. Erhaltene Epithelpartien, insbesondere Drüsenschläuche, zeigen weite Spalträume zwischen sich und der Grundmembran. Das Epithel selbst ist verschmälert, die Zellen sind klein und relativ farbstark. Durch die Entparenchymisierung sind die Drüsenlumina häufig verbreitert. Schwierig zu entscheiden ist die Frage, wie weit es sich bei den Epithelverlusten um einen intravitalen oder postmortalen Vorgang handelt. In mehreren Fällen zeigt das epithelentblößte Zottenstroma oberflächliche granulierende Prozesse oder als Begrenzung zum Lumen mehrere parallel angeordnete Faserzüge, die einen intravitalen Verlust annehmen lassen. Häufig sind reichlich Colibakterien zu erkennen, die, wie bei den akuten Erkrankungen, erhaltene Epithelpartien überziehen. Ebenso zeigt sich die Infektion aber auch in Form kleiner Bakteriennester, die vorzugsweise in Krypten und Drüsenschläuchen gelegen sind.

Becherzellen finden sich gegenüber der Norm zahlenmäßig verringert. Bloch beschrieb erstmalig eine Verminderung der PANETH-Zellen bei schwer dystrophischen Säuglingen. Seine Befunde fanden später Ablehnung durch HELMHOLZ sowie TUGENDREICH. Es besteht aber sicher bei den chronischen atrophischen Enteritiden eine eindeutige Verminderung der PANETH-Zellen. In schweren Fällen enthalten ganze Dünndarmabschnitte nur vereinzelt PANETH-Zellen, die außerdem nur sehr spärliche Granulation aufweisen. Normalerweise finden sich im Dünndarm am Boden der Drüsenschläuche mehrere reichlich granulierte PANETH-Zellen.

Charakteristisch für die chronischen Erkrankungen ist eine zystische Umwandlung der Drüsenschläuche. Sie betrifft vorzugsweise das Colon und den unteren Dünndarm, besteht aber auch mitunter in den oberen Dünndarm-

abschnitten. Von einer mäßigen Erweiterung der unteren Kryptenabschnitte mit Verschuß zum Lumen hin, bis zu einer zystischen Umwandlung mit hochgradiger Abplattung des Epithels bzw. völligem Verlust desselben, finden sich alle Übergänge. Der Inhalt kann aus Schleim und Bakterien bestehen. Meistens sind jedoch nekrobiotisch veränderte Zellbestandteile, vom Epithel und aus dem Zottenstroma stammend, sowie gelegentlich auch Fibrin beigemischt. Verschiedentlich überwiegen bei weitem gelapptkernige Leukozyten, so daß die Zysten als kleine Drüsenabszesse imponieren. Vereinzelt sind nur noch Reste dieser zystisch umgewandelten Drüsen zu erkennen, die von einem lockeren retikulären Gewebe umgeben werden. So können kleine Mucosastrecken entstehen, die keine LIEBERKÜHNschen Drüsen mehr aufweisen. An ihrer Stelle hat sich ein junges, vorwiegend retikuläres Gewebe entwickelt, in dem vereinzelt noch epitheliale Zellen gefunden werden können.

Die Beurteilung des GRÜNHAGENSchen Raumes ist durch die Hinfälligkeit des Epithels erschwert. Im allgemeinen erscheint er jedoch leer. Nur in den Fällen, in denen sich zusätzliche akute Entzündungszeichen nachweisen lassen, ist er mitunter erweitert und enthält geringes Exsudat.

Auffallend ist allgemein die Zellarmut des Zottenstromas. Die Zellen sind außerdem schwächig und kleiner als sonst. An epithelentblößten Zottenoberflächen sind granulierende Prozesse nachzuweisen. In den Faserfärbungen tritt eine Zunahme des Fasergehaltes deutlich in Erscheinung. Bei schweren Fällen besteht eine weitgehende Umwandlung der Mucosa in ein faserreiches retikuläres Gewebe. Lymphozyten und Plasmazellen — also der normale Zellbestand der Tunica propria — können dabei fast ganz fehlen. Die Mucosa erscheint wie ausgekämmt. Die strotzende Blutfülle der Kapillaren, wie sie bei den akuten Enteritiden zu beobachten ist, wird fast völlig vermißt. Die Kapillaren sind enggestellt und enthalten nur wenig Erythrozyten. Vielfach sind die Kapillarwandungen verdickt, wobei sich in den Faserfärbungen stärkere Sklerosierung zu erkennen gibt.

Gramnegative kokkoide Stäbchen sind gelegentlich bis in die tieferen Wand-schichten hinein nachweisbar.

An der Submucosa treten ödematöse Durchträngung und Hyalinisierung der Faserzüge weitgehend zurück. Dagegen besteht Proliferationstendenz der Bindegewebszellen, und zwar sowohl der Fibrozyten als auch Histiozyten. Der Fasergehalt ist vermehrt, ebenso der Gehalt an Mastzellen. An den größeren Gefäßen der Submucosa hat die starke Hyperämie einer mangelhaften Durchblutung Platz gemacht. Häufig sind die Endothelien aufgerichtet und das Lumen beträchtlich eingeeengt. Proliferative Tendenz der Adventitiazellen ist mehrfach vorhanden.

An der Tunica muscularis stehen ebenfalls atrophierende Prozesse im Vordergrund, die zu einer beträchtlichen Verschmälerung beider Muskelschichten führt. Die einzelnen Fasern weisen deutliche Zeichen einer Entparenchymisierung auf und sind durch breite Bindegewebssepten voneinander getrennt.

Ödematöse Veränderungen an dem Plexus treten nicht so ausgeprägt in Erscheinung wie bei den akuten Enteritiden. Das Gewebe des Plexus myentericus hat nicht die sonst beobachtete Größe. Es erscheint zwischen den Muskelschichten in kleinen, schmalen, zellarmen Gebilden. Ganglienzellen sind zahlenmäßig

verringert, die vorhandenen Nervenzellen überwiegend klein und farbstark. Daneben treten auch degenerativ veränderte sowie Reste untergegangener Nervenzellen in Erscheinung. Zu erwähnen ist außerdem die starke „Umscheidung“ der Ganglienzellen durch Bindegewebsfasern, die auch in lockeren Maschen das Ganglion selbst durchziehen.

Eindrucksvoll sind die bei den chronischen Prozessen am lymphatischen Gewebe vorhandenen Veränderungen. Sie führen in schwersten Graden zu einem fast völligen Schwund der lymphatischen Bildungen der Darmwand. So waren in einem Fall in allen untersuchten Abschnitten keine Solitärfollikel oder PEYERsche Haufen aufzufinden. Vereinzelt finden sich in der Mucosa oder Submucosa gelegene kleine, aus wenigen Lymphozyten und Retikulumzellen bestehende Zellgruppen, die man wohl als Reste lymphatischer Formationen auffassen darf. Die lymphatischen Bildungen sind offenbar am empfindlichsten und nehmen am frühesten und stärksten an dem atrophischen Prozeß teil. Bei weniger schweren Verlaufsformen haben die Follikel sehr zellarme Außenzonen und große Reaktionszentren. Die Zellen des Grundretikulums proliferieren und sind geschwollen. In den überwiegend aus großen Retikulumzellen und wenig Lymphozyten aufgebauten Reaktionszentren bestehen starke Zellzerfallserscheinungen mit reichlich extrazellulären und phagozytierten Kerntrümmern. Einzelzellnekrosen finden sich häufig, während größere zusammenfließende Nekroseherde nicht angetroffen werden.

### **5. Die Rolle der Dyspepsiecoli bei der Entstehung akuter und chronischer enteritischer Vorgänge**

Schon ESCHERICH, FINKELSTEIN (1) und MORO (1, 2, 3) äußerten frühzeitig den Verdacht, daß Bakterien der Coligruppe bei Darmerkrankungen Bedeutung haben könnten. MORO (4) fiel bei Leichenuntersuchungen darmgesunder Säuglinge die Keimarmut des Dünndarms, insbesondere im Hinblick auf Colikeime, auf (s. a. ESCHERICH, TISSIER, BILLROTH, SITTLER, BESSAU und BOSSERT, HOEFERT, OLIVET, REICHEL). Andererseits konnte MORO (1, 2) bei schwer ernährungsgestörten Säuglingen reichlich Colibakterien im Magen und Dünndarm finden. Diese Befunde, die in der Folge von vielen Seiten [BESSAU und BOSSERT, SCHEER (1, 2), KRAMAR, ADAM (1, 2, 3), GRÄVINGHOFF, DEAK, BESSAU, ROSENBAUM und LEICHTENTRITT, MOOK, HAUSCHILD] bestätigt wurden, führten MORO zur Prägung des Begriffes von der „endogenen Infektion“. BESSAU und seine Schule sahen in der Darminfektion eine ursächliche Bedeutung für die Entwicklung der Durchfallerkrankungen. BERNHEIM und KARRER kamen nach experimentellen Untersuchungen zu der Ansicht, daß der Colibesiedlung des Darmes geradezu symptomatische Bedeutung zukomme und es sich um die sekundäre Besiedlung einer primär geschädigten Schleimhaut handelt (s. a. PLONSKA und ROSENBAUM, STENGER). Da außerdem auch bei darmgesunden Säuglingen Colibakterien in den oberen Darmabschnitten vorkommen [ADAM (4), DEMUTH, BRAUN (3), BOEHM-AUST und ILGNER, BRAUN und LEHNERT, BRAUN und HESSIG], so blieb die Frage nach dem Kausalzusammenhang zwischen Colibesiedlung und Darmerkrankung lange Zeit ungeklärt. Eine Wendung

und zugleich Klärung wurde auf diesem Gebiet durch die Lehre von den *Dyspepsiecoli* [ADAM (1, 2)] erreicht. Danach kann nicht einer Coliinfektion an sich Bedeutung in der Ätiologie der Durchfallstörungen beigemessen werden, sondern entscheidend ist der Nachweis von *Dyspepsiecoli*.

Es wurde bereits betont, daß die Schwere und auch das Alter der enteritischen Prozesse im Verlaufe des Dünndarms im allgemeinen von oben nach unten zunimmt. Parallel den enteritischen Befunden geht überwiegend eine gleichfalls von oben nach unten zunehmende Intensität der Schleimhautbesiedlung mit *Dyspepsiecoli*. Gelegentlich ist in den oberen Dünndarmabschnitten nur beginnende Wandinfektion bei Fehlen entzündlicher Veränderungen zu konstatieren. Man wird daher annehmen dürfen, daß die Wandinfektion bei den Enteritiden das Primäre darstellt, das den Entzündungsprozeß erst auslöst. Wenn es sich um eine sekundäre Bakterienbesiedlung einer bereits geschädigten und in ihren bakteriziden Abwehrkräften gestörten Schleimhaut handeln würde, wäre es schwer verständlich, warum sich bei ausgesprochener Mischinfektion im Darmchymus an der Wandinfektion ausschließlich Colibakterien beteiligen.

Es ist erstrebenswert, bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen die Darminfektionen zu trennen in solche, bei denen nur der Darminhalt bakteriell durchsetzt ist und daher exakter von Chymusinfektion gesprochen wird und in direkte Schleimhautinfektion oder Wandinfektion [MORO (1, 2)], bei denen die Mikroben fest auf der Schleimhaut haften und destruierend auf den Plasmasaum des Epithels einwirken. Diese Trennung ist in der klinischen Praxis natürlich nicht möglich, da sie neben der bakteriologischen Testung gleichzeitig die histologische Untersuchung verlangt.

Bei einzelnen schweren chronischen Enteritiden waren an der Wandinfektion gramnegative und -positive Erreger etwa in gleichem Maße beteiligt. Mitunter bestand sogar der Eindruck, als würden grampositive Keime überwiegen. Diese Beobachtung an einer schwer geschädigten Schleimhaut ist aber nicht geeignet, zu einer Klärung der ätiologischen Bedeutung der Coliinfektion herangezogen zu werden. Andererseits soll und kann das wohl seltene Vorkommen von Enteritisformen im Säuglingsalter, die durch fakultativ pathogene Spaltpilze oder Viren bedingt sind, nicht geleugnet werden, ganz abgesehen von den Salmonellen- und Shigellen-Infektionen (Literatur s. im Abschnitt von O. H. BRAUN).

Wiederholt wurde der Einwand erhoben, daß Colibakterien nur in der Agone oder sogar erst postmortal in die Darmschleimhaut einzudringen vermögen [BOSSERT und LEICHTENTRITT, BESSAU (1), CZERNY und KELLER], wobei allerdings eine Trennung in *Dyspepsiecoli* und *Coli commune* nicht erfolgte. Die Möglichkeit des postmortalen Eindringens in die Darmschleimhaut war bei den eigenen Untersuchungen durch die Frühsektionen weitgehend ausgeschaltet. Als weiterer Beweis einer sicheren intravitalen Einwanderung und sogar Durchwanderung der Darmwand muß außerdem der Nachweis gramnegativer Erreger in der entzündlich veränderten Serosa angesehen werden (Abb. 6), wobei es sich wiederholt um sicher länger bestehende Peritonitiden handelte. Die Infektion der Chylusgefäße

sowie der kulturelle Nachweis von Dyspepsiecoli in den mesenterialen Lymphdrüsen (BOEHM-ACSE) macht die lymphogene Ausbreitung der Infektion in schweren Fällen in hohem Grade wahrscheinlich, wenn man darin nicht einen direkten Beweis sehen will. DUPONT führte unter sterilen Kautelen postmortal bakteriologische Untersuchungen bei Säuglingen durch, die an epidemischen Diarrhoen gestorben waren. Sie konnte in mehreren Fällen Dyspepsiecoli vom Typ O 55: B 5 in den

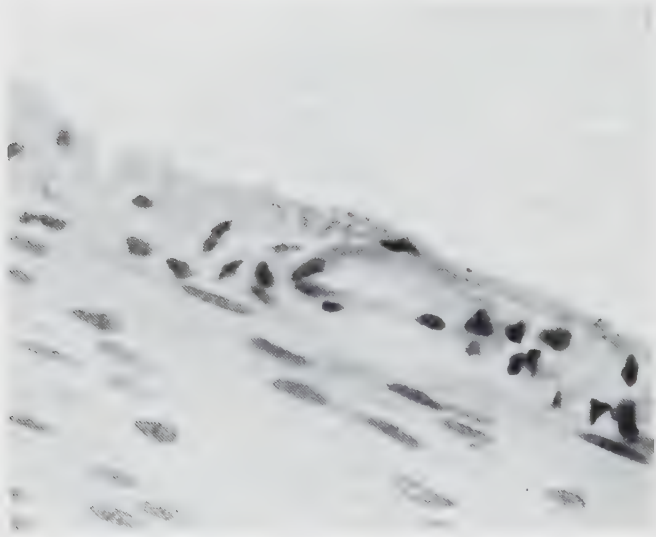


Abb. 6. Ödematöse Auflockerung der Serosa mit lympho-leukozytärer Infiltration. Gram-positive kokkoide Stäbchen in der Serosa nachweisbar. H. D.: Schwere katarrhalisch-eitrige Enterocolitis. B. U.: Kulturell nicht untersucht. Im Ausstrich-Präparat von der Schleimhaut massenhaft gramnegative kurze Stäbchen. K. D.: Frühgeburt, Enteritis (Frühgeburt ♀ 8 Tage alt).

verschiedensten Organen (Leber, Milz, Pankreas, Niere, Knochenmark der Tibia, Herzblut) nachweisen. HURUYA konnte im Tierexperiment die Durchwanderung der Darmwand durch Erreger auf dem Wege der Lymphbahnen nachweisen. Die Blutgefäße waren dagegen bakterienfrei. Suspensionen und Kolloide können bei Epithelverletzung die Darmwand auf dem Lymphwege passieren und in die Bauchhöhle gelangen (BRAUDE). Die Lymphgefäße der verschiedenen Darmschichten anastomosieren miteinander. BRAUDE ist der Ansicht, daß der Weg über die Lymphbahnen auch für Bakterien bei der Durchwanderungsperitonitis in Frage käme.

Zur Beurteilung der ätiologischen Bedeutung der Dyspepsiecoliinfektion bei den primären Enteritiden erwies es sich als zweckmäßig, pathologisch-anatomische Frühstadien heranzuziehen. Im Beginn der Darmveränderungen steht die bakterielle Infektion der Schleimhaut, und zwar des Epithel-Plasma-Saumes (Abb. 7). Diese Epithelinfektion besteht fast ausschließlich aus gramnegativen Erregern, auch dann, wenn im Lumen reichlich grampositive Keime

vorhanden sind. Nach bakterioskopischen Untersuchungen, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen gleichzeitig durchgeführter bakteriologisch kultureller und serologischer Untersuchungen, sind von den Keimen der Coligruppe ausschließlich *Dyspepsiecoli* zur Besiedlung der morphologisch unveränderten Schleimhaut fähig, wobei sich eine bemerkenswerte direkte Beziehung zwischen Wandinfektion und enteritischem Prozeß ergibt (ILGNER, BOEHM-AUST). In bakteriologischen

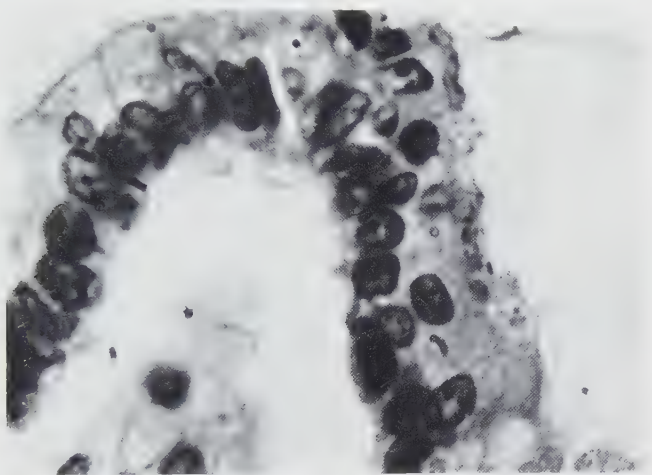


Abb. 7. Beginnende *Dyspepsiecoli*-Besiedlung des Epithels. Zerstörung des Plasma-saumes. Beginnende Dissoziation der Epithelzellen („Epithel-Unruhe“). Auf der linken Bildseite ist das Epithel noch frei von Bakterien, der Cuticularsaum unverändert erhalten. H. D.: Katarrhalisch-eitrige Enteritis. B. U.: Massenhaft *Dyspepsiecoli* O 111 in allen Darmabschnitten. K. D.: Rezidivierende Enteritis (6 Wochen alter Säugling ♀).

Untersuchungen bei gastroenteritischen Säuglingen, die z. T. kurz nach dem Tode vorgenommen wurden, konnte THOMSON in mehreren Fällen eine Infektion mit *Dyspepsiecoli* O 55 im gesamten Verlauf des Dünndarmes nachweisen. Seine quantitativen bakteriologischen Untersuchungen ergaben im oberen Dünndarm Keimzahlen, wie sie normalerweise nur im Stuhl gefunden werden.

ESCHERICH hebt in seiner Monographie die Polymorphie der Colibakterien besonders hervor und erwähnt u. a. das Vorkommen kokkoider Formen. Morphologisch verhielten sich die Colibakterien im Gewebsschnitt recht einheitlich. Sie hatten hier überwiegend kokkoide Gestalt, wobei der Längsdurchmesser den queren meistens nur gering überragt. Ausgesprochen stäbchenförmige waren nur selten zu beobachten. Aus den Studien ADAMS über den Verwendungsstoffwechsel der *Dyspepsiecoli* läßt sich schließen, daß die kokkoiden Coliformen auf eine schnelle Vermehrung unter günstigen Lebensbedingungen zurückzuführen sind.

Die Epithelinfection führt zu einer Destruktion des Cuticularsaumes und später des Zellplasmas, wobei man nach dem färberischen Verhalten den Eindruck gewinnt, daß sich im Kontakt mit den Bakterien eine schmale Zone denaturierten Plasmaeiweißes in der Art einer Koagulationsnekrose entwickelt. Unterhalb

solcher infizierter und zerstörter Epithelstrecken entstehen rasch Störungen im Bereich der terminalen Strombahn bis zur kompletten Stase in den oberflächennahen Kapillaren und ihren Folgen. Das Auftreten der ersten morphologisch faßbaren Veränderungen an den Stellen bakterieller Infektion ist ein Beweis für die Einwirkung bakterieller Toxine. Die destruktiven Veränderungen am Epithel sprechen für eine direkte parenchymtoxische Wirkung der Dyspepsiecolitoxine. Möglicherweise liegt in der Fähigkeit der Dyspepsiecoli zur „Histolyse“ das Wesen ihrer Pathogenität begründet.

Die bisher durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zur Klärung der Pathogenität der Dyspepsiecolibakterien hatten überwiegend ein negatives Ergebnis. Diesen Untersuchungen kann für die Beurteilung der Menschenpathogenität keine Beweiskraft zugesprochen werden. Die gleichen Schwierigkeiten sind von anderen, vorwiegend menschenpathogenen Enteritis- und Colitis-erregern bekannt. Möglicherweise wird die weitere Suche nach einem geeigneten Versuchstier zu günstigeren Ergebnissen führen. Erfolgversprechend erscheinen Versuche bei jungen Ferkeln, deren erfolgreiche Aufzucht durch Darmerkrankungen beeinträchtigt wird, wobei Dyspepsiecolinfektionen nach neueren Untersuchungen (PETERS) offensichtlich eine Rolle spielen. Auch das negative Ergebnis enteral verabreichter konzentrierter Dyspepsiecoliendotoxine darf nicht überbewertet werden. Die Pathogenität der Shigellen ist unbestritten, aber auch ihre Endotoxine sind vom Dünn- oder Dickdarm her unwirksam. SCHÜRMAN und MACMAHON meinen, daß Bakterien in der Lage sind, Histolyse und auch darüber hinausgehende Zellulation zu bewirken. Ob ihre Toxine allein dazu im Stande sind, ist schon fraglich. Anscheinend gelingt es nur den lebenden Bakterien, die Epithelschranken zu durchbrechen.

Die Durchblutungsstörungen, die zuerst und am stärksten an den den infizierten Epithelstellen unmittelbar benachbarten Kapillaren zu beobachten sind, erlauben die Annahme, daß die Gifte nach Durchbrechung der Epithelschranke außerdem einen direkten Angriffspunkt an der Kapillarwand haben und zu einer Permeabilitätsstörung führen. Ob hierbei bereits Zellzerfallsgifte vom Epithel her mit zur Auswirkung gelangen, ist schwer zu entscheiden.

LINNEWEH gelang es in Versuchen am Feuersalamander, eine Permeabilitäts-erhöhung im Kapillarbereich als Folge der Coliendotoxinwirkung direkt zu beobachten. Er benutzte dazu einen Colistamm, der aus dem Stuhl eines enteritischen Säuglings stammte, und der zu den Saccharosevergärrern gehörte. Die serologische Prüfung war seinerzeit noch nicht möglich. Es ist daher nicht mit Sicherheit zu sagen, ob es sich um einen Dyspepsiecolistamm gehandelt hat, da nach neueren Untersuchungen auch die nichtpathogenen Colistämme zu 50% die Fähigkeit zur Saccharosevergärung besitzen (ORSKOV). Auch GWAH berichtet über ein Colitoxin mit besonderer Affinität zum Gefäßsystem, das in der Lage sei, Hämorrhagien zu erzeugen. PLANTENGA (1) fand bei Kälbern eine permeabilitätssteigernde Wirkung der Colitoxine. Es wurden bei diesen Arbeiten zwar besonders „toxische“ Colistämme verwendet, es läßt sich aber retrospektiv nicht klären, ob es sich hierbei um pathogene Stämme gehandelt hat. SCHAPIRA und LEAU injizierten heparinisiertes Blut von toxischen Säuglingen in die Schwanzvene von 12 Mäusen.

10 davon starben. Bei Kontrollversuchen an 20 Mäusen starb lediglich ein Tier. Sie schließen daraus auf eine erhöhte Giftwirkung des Plasmas toxischer Säuglinge. Ähnliche Versuche werden von BOGOPODSKAJA mitgeteilt. Weißen Mäusen subkutan injiziertes Serum toxischer Säuglinge rief bei einem großen Teil der Tiere ein toxisches Symptomenbild hervor. Am Darm konnte eine deutliche Hemmung der Peristaltik gefunden werden. Die Hälfte der Tiere starb. Urin und Liquor toxischer Säuglinge wiesen eine geringere Wirkung auf. Kontrollen mit dem Serum gesunder zeigte niemals derartige Effekte.

Es kann also für die Dyspepsiecolibakterien als sicher angenommen werden, daß sie in der Lage sind, die morphologisch unveränderte Darmschleimhaut vom Lumen her direkt anzugreifen und vermutlich mittels eines Protoplasmagiftes zu schweren nekrobiotischen Zellschäden zu führen. Erst nach Überwindung der Schrankenfunktion des Epithels entfaltet sich ihre kapillartoxische Wirkung. Damit würden sich ihre Toxine nach den Untersuchungen von LETTERER (1, 2) sowie KRONEBERG und SANDRITTER in der Wirkungsweise von den Ruhrgiftstoffen unterscheiden. LETTERER untersuchte pathologisch-anatomische Frühveränderungen bei der Bazillenruhr und sah den Beginn der Erkrankung in einem Kreislaufschaden, dem die Epithelnekrose wahrscheinlich erst folgt. Er fand in anfänglichen Stadien überhaupt keine oder nur spärlich Bakterien, die erst im Augenblick der Sequestrierung in großen Schwärmen auftreten. Das Ruhrgift wirkt mit großer Wahrscheinlichkeit nicht unmittelbar vom Darm aus, sondern erst nach Ablauf eines noch nicht zu übersehenden Vorganges auf parenteralem Wege. Eine gewisse Parallele ist dagegen zur Wirkung der Gifte der Choleravibrionen anzunehmen. Cholerakulturfiltrate haben in vitro auf in Ringerlösung suspendierte Darmstücke eine desquamierende Wirkung, die durch Immunsereen gehemmt wird (BURNET und STONE).

## **6. Zur Pathogenese der primären akuten und chronischen Enteritis vom pathologisch-anatomischen Standpunkt**

Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei den sog. akuten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter in der überwiegenden Mehrzahl um entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals handelt. Der Sitz der Erkrankung ist gesetzmäßig der Dünndarm. Das Colon ist vielfach mitbeteiligt, kann aber auch frei von Entzündungszeichen sein. Am Dünndarm selbst lokalisiert sich die Erkrankung vorzugsweise in den unteren Dünndarmschlingen, oder sie ist dort am stärksten. Nicht selten zeigt er in seinem gesamten Verlauf enteritische Veränderungen, deren Alter im allgemeinen von oben nach unten zunimmt (Abb. 8—11). Die Bevorzugung des Dünndarmes bei der Erkrankung mag sich zum Teil aus der schon von ADAM hervorgehobenen Affinität der Dyspepsiecoli zum Darmepithel erklären.

Bei den verschieden schweren klinischen Verlaufsformen der Enteritiden bestehen im histologischen Bild keine grundsätzlichen, sondern nur graduelle Unterschiede hinsichtlich der Intensität und Ausbreitung des entzündlichen Geschehens. Den destruktiven Prozessen am Epithel mit Zerstörung des Cuticularsaumes,

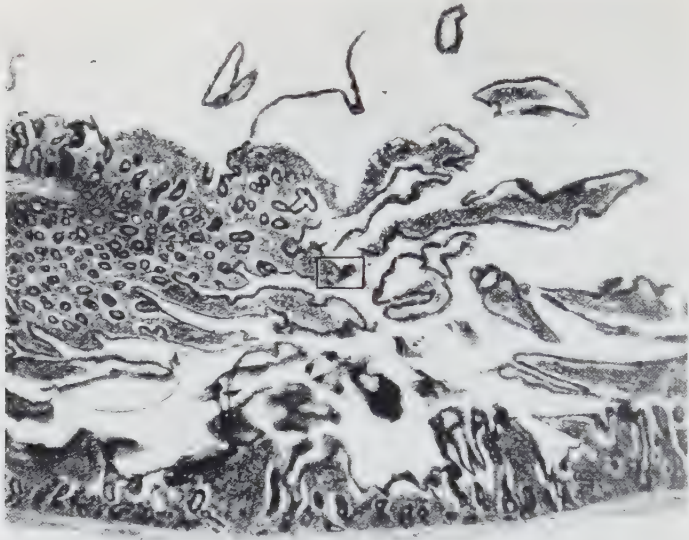


Abb. 8a. Übersichtsbild vom oberen Dünndarm.

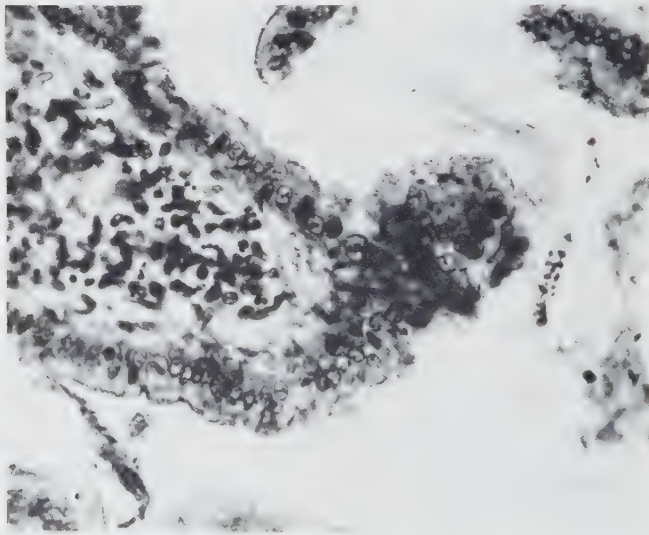


Abb. 8b. Ausschnitt-Vergrößerung. Kontinuierliche bakterielle Infektion der Schleimhaut mit Zerstörung des Epithels, Epithelzellen-Nekrose und Vordringen der Erreger in den subepithelialen Raum. Entzündliche Infiltration der Tunica propria.

unregelmäßiger Plasmabegrenzung, oberflächlicher Plasmakoagulation, Epithelunruhe und Dissoziation folgt das Bild des serösen oder serös-schleimigen Katarrhs mit mehr oder weniger starker Desquamation und ödematöser Durchtränkung der

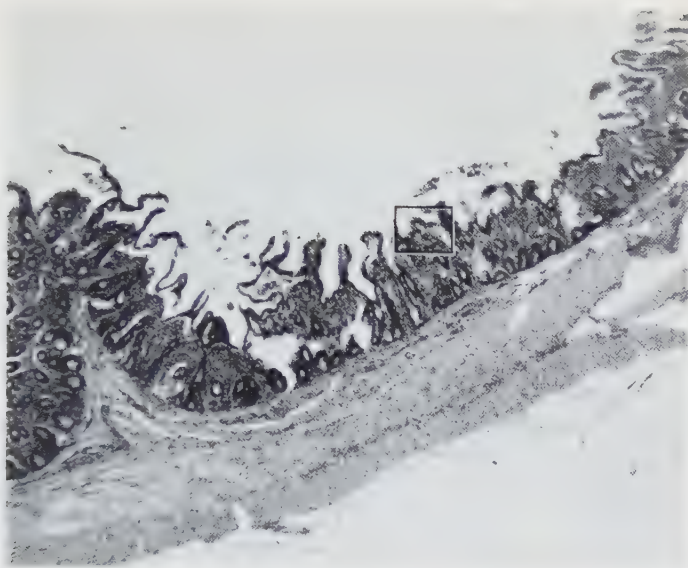


Abb. 9a. Übersichtsbild mittlerer Dünndarm.

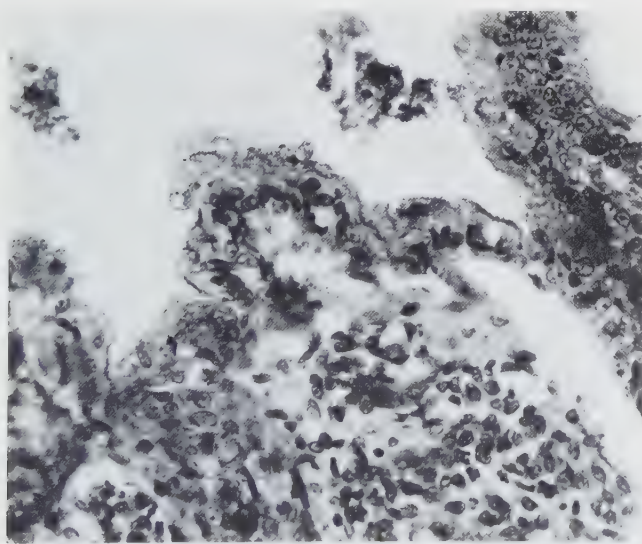


Abb. 9b. Ausschnittsvergrößerung. Epithelinfektion und Zerstörung der Deckschicht.  
Eiweißreiches Exsudat und leukozytäre Infiltration im Zottenstroma.

Mucosa und Submucosa. MEYERHOFFER und PRIBRAM fanden bei enteritischen Därfen eine erhöhte Permeabilität für artfremdes Eiweiß (s. auch LUST), Toxine und Fermente. Die Permeabilitätsänderung soll die Ätzwirkung abnormer Säuren sein. Die unbewiesene Annahme einer besonderen Ätzwirkung ist nicht erforderlich,

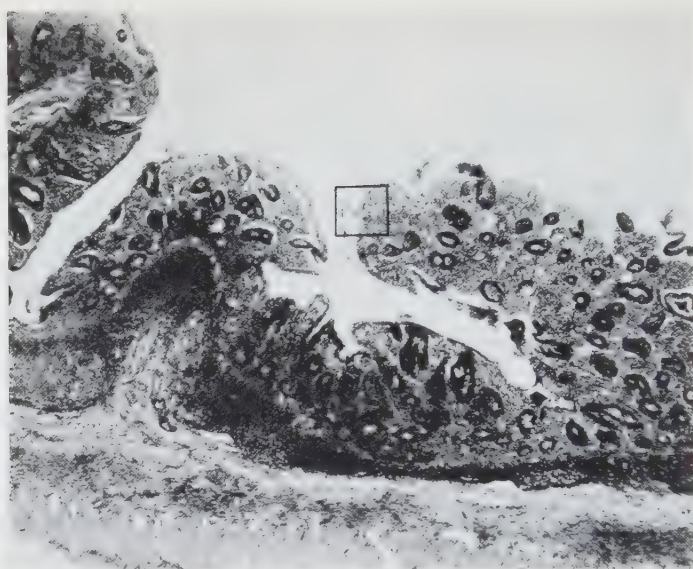


Abb. 10a. Übersichtsbild unterer Dünndarm.

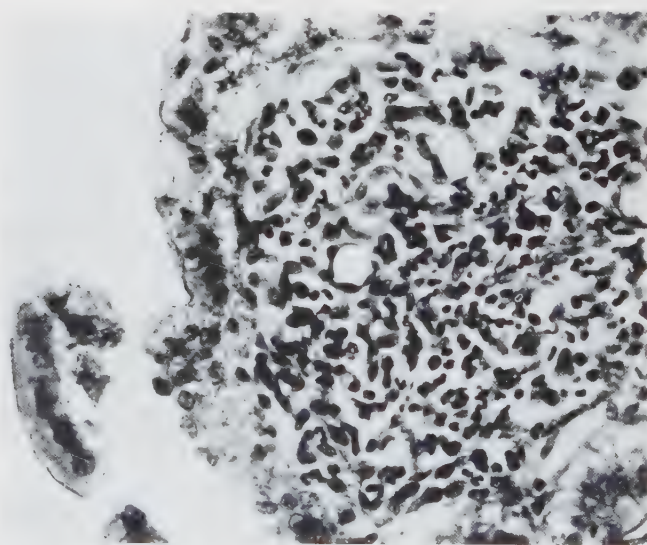


Abb. 10b. Ausschnittvergrößerung. Veränderung wie in 8a und 9a, nur stärker ausgeprägt.

denn es besteht kein Zweifel, daß das in größeren Strecken destruierte oder im Bereich kleinerer Erosionen gänzlich fehlende Darmepithel seine normale Schrankenfunktion nicht aufrechterhalten kann.

Die ödematöse Auflockerung der Mucosa und Submucosa erreicht häufig beträchtliche Grade. Nicht selten sind alle Darmwandschichten davon betroffen.

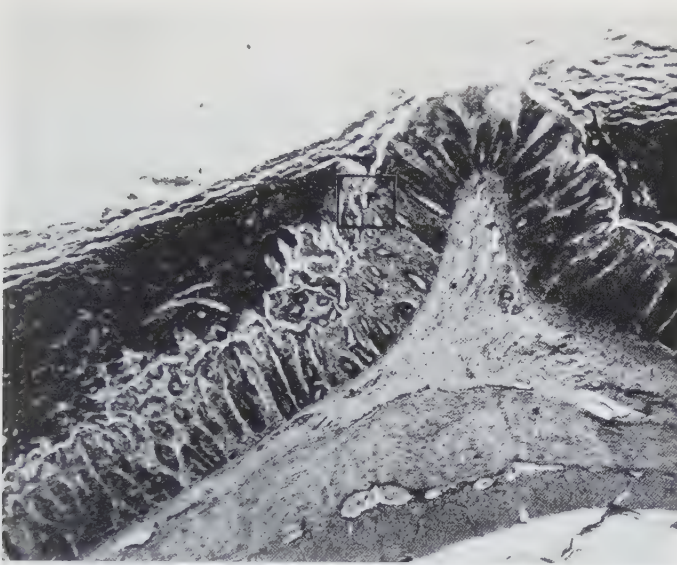


Abb. 11a. Übersichtsbild vom Dickdarm (Colon transversum, aus der Nähe der linken Flexur).

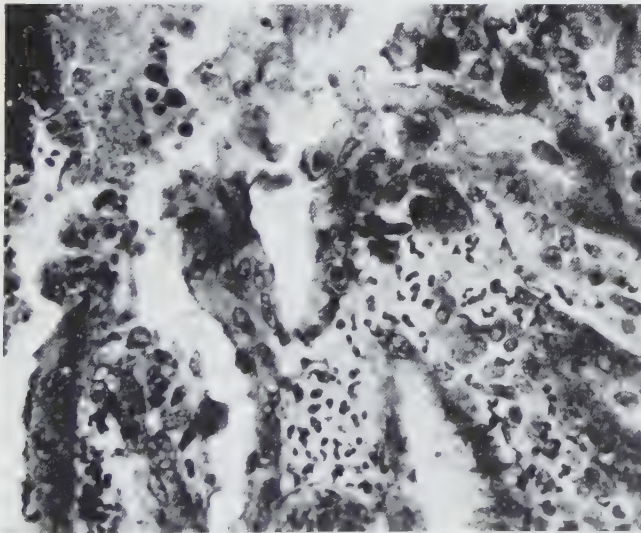


Abb. 11b. Ausschnittvergrößerung. Starke Epithelinfektion, pseudomembranöse, oberflächlich nekrotisierende Colitis. Eiweißreiches Exsudat und leukozytäre Infiltration in der Mucosa.

Abb. 8—11. H. D.: Schwere katarrhalisch-eitrige Enterocolitis. B. U.: In allen Darmabschnitten massenhaft Dyspepsiccoli vom Typ O 111. K. D.: Enteritische Toxikose (11 Wochen alter Säugling ♀).

WEISS prüfte die Reiß- und Zugfestigkeit der Darmwand bei akuten Darm-erkrankungen des Säuglingsalters und fand die stärkste Abnahme der mechanischen Leistung am Dünndarm toxischer Säuglinge. Eine Erklärung sieht er in der Durchtränkung der Darmwand mit der räumlichen Auseinanderdrängung der kollagenen Fasern, wodurch der tragende Querschnitt reduziert wird. Die starke Ödemisierung, besonders der Mucosa und Submucosa, ist in den Frühstadien der

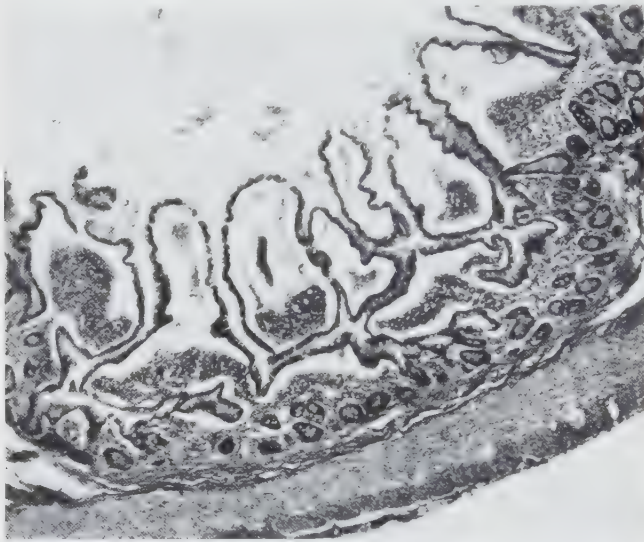


Abb. 12. Starkes Schleimhautödem mit kolbig verdickten Zotten. Das Epithel überragt das Zottenstroma in der Art „zu großer Handschuhfinger“ (STOERK). Exsudat im GRÜN-HAGENSchen Raum nur schwach färbbar. Mittlerer Dünndarm. H. D.: Starkes Schleimhautödem bei akuter vorwiegend seröser Enteritis. B. U.: Mäßig starkes Wachstum von

Dyspepsiecoli in allen Abschnitten. K. D.: Enteritis, Bronchopneumonie.

(4 Monate alter Säugling ♂.)

Enteritis das führende Symptom. Sie führt zur starken Entfaltung des GRÜN-HAGENSchen Raumes, wodurch das Epithel von seiner ernährenden Gewebsschicht weit abgedrängt wird (Abb. 12). Diese Entwicklung ist in verschiedener Hinsicht bedeutungsvoll. Zu der direkten Schädigung des Epithels durch bakterielle Toxine tritt eine mangelnde Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff, die durch die breite Exsudatschicht zwischen Mucosa und Epithel gestört ist. Verlust ganzer Epithelstrecken gehört zu den weiteren Folgeerscheinungen des entzündlichen Exsudates, dessen Fähigkeit, gewebliche Zusammenhänge fermentativ aufzulösen, bekannt ist [RÖSSLE (1, 2, 3, 4, 5), MASSHOFF, GRANER und HELLMANN]. Den Exsudatmassen wird dadurch der Weg frei ins Darmlumen. Für den Säugling resultiert bei der relativ großen flächenhaften Ausdehnung der Entzündung im Dünndarm ein gefährlicher Eiweiß-, Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust, der maßgeblichen Anteil an der Entwicklung der Exsikkose bei toxischen Säuglingen hat. Der Eiweißverlust setzt sich vorwiegend aus niedermolekularen Eiweißkörpern, also Albu-

minen, zusammen. Die Bedeutung des Ödems für das Wachstum und Eindringen der Mikroorganismen in das schlecht ernährte Gewebe wurde schon besprochen.

KRONEBERG und SANDRITTER beobachteten bioptisch bei Versuchen mit FLEXNER-Endotoxinen die Eröffnung des subepithelialen Raumes und Füllung mit eiweißreicher Flüssigkeit beim Übergang des Spannungskollaps in den paralytischen Kollaps. Es ist wahrscheinlich, daß ähnliche Bedingungen, die lokal am Kapillarsystem der Zotten durch bakterielle Toxine vom Lumen her entstehen, in der Pathogenese der Dyspepsiecolenteritiden Bedeutung haben.

Bei längerem Bestand der Kreislaufstörung kommt es zu Hämorrhagien in den extrem dilatierten Kapillargebieten. Da subepitheliale Kapillaren überwiegend am stärksten betroffen sind, finden sich die Blutungsherde auf den Zottenhöhen und führen in schweren Fällen zu hämorrhagischer Infarzierung der Zottenspitzen. Als weitere Folge lang anhaltender Kreislaufstörung ist die Entwicklung pseudomembranöser, oberflächlich verschorfer Entzündungen zu betrachten. Das Epithel wird streckenweise nekrotisch und bildet mit desquamierten und emigrierten Zellen, Schleim, mäßig Fibrin und massenhaft Bakterien eine zusammenhängende Membran.

Auch in der Submucosa werden Durchblutungsstörungen offensichtlich. Die Gefäßwände, besonders der Arterien, die überwiegend eng gestellt sind, sind homogen verquollen. Die Intima ist durch subendotheliales Exsudat verbreitert, die Media durch plasmatische Substanzen aufgelockert. Ganze Wandstrecken erscheinen kernlos und bieten das Bild der homogenisierenden Arterionekrose. Die frühzeitige und häufige hyaline Umwandlung submuköser Bindegewebszüge hat ihre Ursache in der Durchtränkung der Gewebe mit Blutflüssigkeit und damit in der Permeabilitätssteigerung. E. MÜLLER nennt in seinen eingehenden Untersuchungen über das bindegewebige Hyalin als wichtige Bedingungen für die Entstehung der Bindegewebshyalinisierung die Anreicherung der Gewebsflüssigkeit mit Eiweißstoffen und die mit Säurequellung einhergehende Auflockerung des Bindegewebes. Beide Bedingungen sind bei der Entzündung gegeben. In diesem Zusammenhang gewinnt auch die Vermehrung der Mastzellen als wahrscheinliche Hyaluronidasebildner Bedeutung. Die Hyaluronidasewirkung führt zu intramizellaren Quellungsercheinungen und zu einer Diffusionszunahme, die ihrerseits fördernden Einfluß auf die Ausbreitung von Bakterien und ihre Virulenz hat (HEINLEIN). Die zu beobachtenden Erscheinungen der Myo- und Neurolyse sind ebenfalls als Folge der Ödemisierung der Muskulatur und des Nervengewebes zu betrachten.

Das histologische Bild im Dünndarm wird also im Anfangsstadium akuter Prozesse beherrscht von destruktiven Veränderungen am Epithel sowie den Zeichen des akuten Katarrhs mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen und ihren Folgen, besonders in der Mucosa und Submucosa. Die Darmschleimhaut antwortet auf die einwirkende Schädlichkeit weitgehend unspezifisch mit der ihr adäquaten geweblichen Reaktionsweise, dem Katarrh. In der Pathogenese sind toxische Wirkungen der Dyspepsiecolibakterien auf das Parenchym und die terminale

Strombahn die bedeutsamen Faktoren. Die zusätzliche Entwicklung und Einwirkung geweblicher Zerfallsgifte ist anzunehmen. Auf die Bedeutung der Hypoxämie in der Pathogenese der histologischen Veränderungen wird noch eingegangen werden. Bei perakut verlaufenden Enteritiden geht der Entzündungsprozeß häufig nicht über die initialen humoralen Vorgänge hinaus. Das Fehlen eindrucksvoller Gewebsveränderungen, mit Ausnahme am Epithel, wo sie aber meistens nicht erfaßt werden, und zellulärer Abwehrreaktionen in diesen Fällen, mag mit ein Grund für die Ansicht sein, daß pathologisch-anatomisch bei den enteritischen Toxikosen am Darm nichts Rechtes zu finden sei. Bei den toxischen Enteritiden beschränkt sich die Störung im Bereich der terminalen Strombahn und als ihre Folge die Permeabilitätserhöhung der Kapillaren nicht nur auf das primäre Entzündungsgebiet im Darm, sondern greift mit der Entwicklung eines Schockzustandes durch Überschwemmung des Organismus mit Toxinen auf die verschiedensten Organe über. Die enteritischen Toxikosen beherrschen zwar das Bild der perakut verlaufenden Fälle, sie können aber in jedem Stadium des enteritischen Prozesses zur Entwicklung kommen. Neben allgemeinen Faktoren, wie Konstitution, Abwehrlage des Organismus, werden hier besonders die Ernährung, das Alter der Säuglinge, die Intensität der bakteriellen Infektion und die Ausdehnung der erkrankten Darmschlingen von entscheidender Bedeutung sein, wobei alimentären Faktoren in der Pathogenese nur eine auslösende Rolle zukommen dürfte.

Nimmt die Erkrankung nicht diesen perakuten, fatalen Verlauf, so setzen deutliche zelluläre Abwehrreaktionen ein. Das Zottenstroma wird diffus durchsetzt von Lymphozyten und reichlich Plasmazellen. Sie finden sich auch im Exsudat des subepithelialen Raumes, vermehrt im Epithel und emigriert in die Darmlichtung. Leukozyten spielen dabei anfangs keine wesentliche Rolle, eine Beobachtung, die auch von SIEGMUND (1) hervorgehoben wird. Bei tierexperimentell durch Dyspepsiecolibakterien erzeugten Enteritiden traten Leukozyten im Entzündungsgeschehen weitgehend zurück (CUTEL und PALLASKE). Auch bei anderen akuten Darmerkrankungen verschiedenster Ätiologie (Darmbrand, Ruhr, Cholera, Salmonellosen) ist die geringe Beteiligung der Leukozyten bekannt [JECKELN, LETTERER, MEESEN und MERKEL, Siegmund (4), STOERK].

Im weiteren Verlauf tritt die Beteiligung von gelapptkernigen Leukozyten immer mehr in den Vordergrund, es entwickelt sich das Vollbild des eitrigen Katarrhs (Abb. 13). Auffallend ist in diesen Stadien der starke Eiweißreichtum des entzündlichen Ödems im Zottenstroma, dessen Zellen dann in einer homogenen Grundsubstanz zu liegen scheinen. Verschiedentlich entwickeln sich fleckförmige Nekrosenherde in der Mucosa. Selten greift die diffuse leukozytäre Infiltration auf die Unterschleimhaut über, so daß grundsätzlich die Entwicklung phlegmonöser Entzündungen des Darmes möglich erscheint. Die volle Entwicklung einer phlegmonösen Enteritis konnte nicht beobachtet werden. Die Kinder erliegen möglicherweise vorher der Schwere der Erkrankung. Bei der Entwicklung der eitrigen Katarrhe scheint das Lebensalter eine gewisse Rolle zu spielen, da bei älteren Säuglingen häufiger eine starke leukozytäre Infiltration vorhanden ist. Man wird aber darin nicht eine andersgeartete Reaktionslage (BESSAU) sehen dürfen, sondern

auch hier in Erwägung ziehen müssen, daß der resistenzlosere junge Säugling rein zeitlich dieses Stadium der Entzündung nur seltener erlebt.

Die Veränderungen des lymphatischen Systems sind als Teilerscheinung der enteritischen Prozesse aufzufassen. Sie werden bei den verschiedensten pathologischen Reizen beobachtet (ASCHOFF) und stellen keine spezifische Gewebsreaktion dar. So werden die gleichen Veränderungen auch bei anderen Darm-

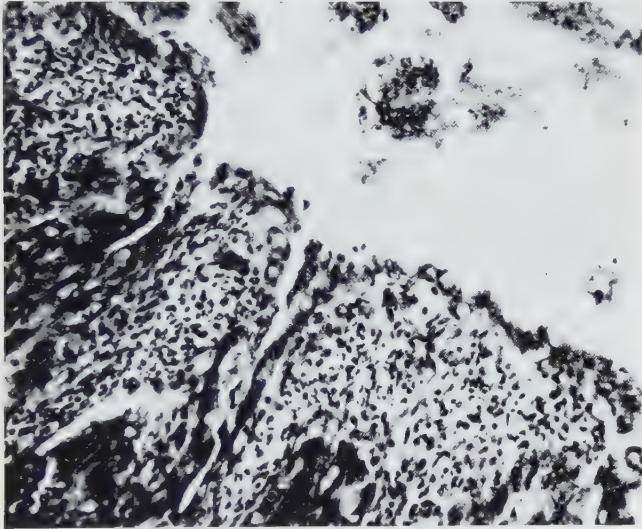


Abb. 13. Ausgeprägte katarrhalisch-eitrige Enteritis. Weitgehende Epitheldestruktion. Unterer Dünndarm. B. U.: Massenhaft Dyspepsiecoli O 111 in allen Darmabschnitten. K. D.: Rezidivierende Enteritis. (6 Wochen alter Säugling ♀.)

erkrankungen mitgeteilt (SIEGMUND (1), MEESEN und MERKEL, MAKSIMOWITCH). ANGRIST und MOLLOV berichten über gleichsinnige Reaktionen bei tierexperimentellen Salmonellainfektionen. MURATORI sieht in den Veränderungen der Darmlymphknoten ebenfalls nach experimentellen Untersuchungen am Tier eine Reaktion auf die Virulenzzunahme der Mikroorganismen.

Auffallend ist das Vorhandensein zum Teil ausgeprägter Zelluntergangserscheinungen, die vorwiegend die kleinen Lymphozyten betreffen. Da dieser Zelluntergang selbst bei akuten Fällen in stärksten Graden beobachtet wird, ist man wohl berechtigt, hierin weniger eine Inanitionsfolge (LUBARSCHE) durch das anhaltende Erbrechen und die starken Durchfälle zu sehen, als vielmehr den Ausdruck intensiver Toxinwirkung. Dafür sprechen auch die Untersuchungen des lymphatischen Gewebes von LONGHILANO, der bei toxischen und infektiös-toxischen Erkrankungen ein Kleinerwerden der Darmlymphknötchen mit starkem Zellzerfall fand (s. a. HELLMANN, LOUROS und SCHREYER, SCHMECHEL und LEHFELD).

Der weitere Verlauf des entzündlichen Geschehens und damit der Erkrankung überhaupt ist weitgehend davon abhängig, ob es dem Organismus gelingt, die

vom Lumen her wirksame Schädlichkeit zu beseitigen. Die histologischen Veränderungen sind im wesentlichen als reversibel zu betrachten und können, wie die Klinik selbst bei schweren enteritischen Toxikosen lehrt, zu einer Restitutio ad integrum führen.

Gelingt es nicht, die bakterielle Infektion zu beseitigen, erfolgt keine Wiederherstellung, sondern werden die Kriterien der Entzündung: Alteration, Exsu-



Abb. 14. Allgemeine Darmatrophie. Entparenchymisierung, Verminderung und Verkürzung der Drüenschläuche, Zellarmut der Mucosa. Unterer Dünndarm. H. D.: Chronische, atrophierende Enteritis. B. U.: Mäßiges Wachstum von *Dyspepsiecoli* O 111. K. D.: Zustand nach toxischer Enteritis, chronisch rezidivierende Enteritis, Dystrophie. (4 Monate alter Säugling ♀.)

lation und Proliferation durch Weiterbestehen des alten Reizzustandes unterhalten, oder treten wie bei rezidivierenden Fällen immer wieder neue Schübe auf, dann erfolgt der Übergang in das chronische Stadium.

Formal stehen atrophische Erscheinungen im Vordergrund des Entzündungsprozesses im Sinne einer chronisch atrophierenden Enteritis mit Entparenchymisierung, Drüsenchwund, Verminderung der PANETH- und Becherzellen sowie der Mitosen (Abb. 14). Die Reduktion in einzelnen Fällen sind PANETH-Zellen völlig geschwunden — dieser Zellelemente führt zu einer funktionellen Minderung des Dünndarmes, wie sie außerdem durch histochemische Untersuchungen der Thymonukleinsäure [ILGNER und WÜRKERT) und des Gehaltes an alkalischer Darmphosphatase [ILGNER (12)] dargestellt werden kann (Abb. 15). Auffallend ist weiterhin die extreme Reduktion der lymphoiden Zellen. Das Zottenstroma setzt sich überwiegend aus retikulären Anteilen zusammen, wobei Lymphozyten und Plasmazellen fast ganz verschwinden können. Die lymphatischen Bildungen des Darmes weisen die stärkste Atrophie auf. Die lymphoplastische Funktion dieser

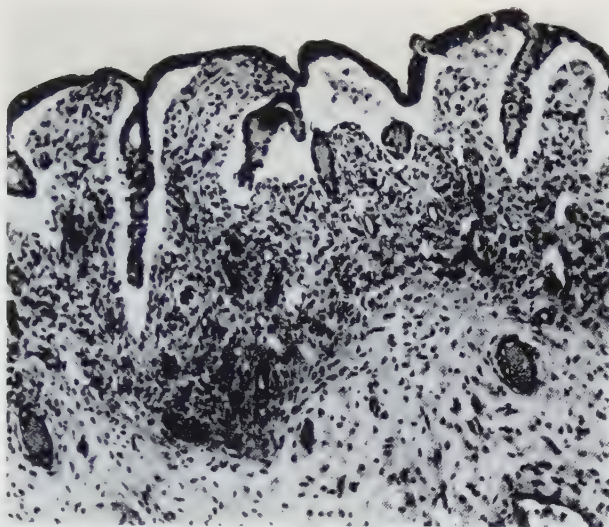


Abb. 15a. Normaler Gehalt der Schleimhaut an alkalischer Phosphatase bei darmgesundem Säugling. Mittlerer Dünndarm. K. D.: Bronchopneumonie. (4 Wochen alter Säugling ♂.)

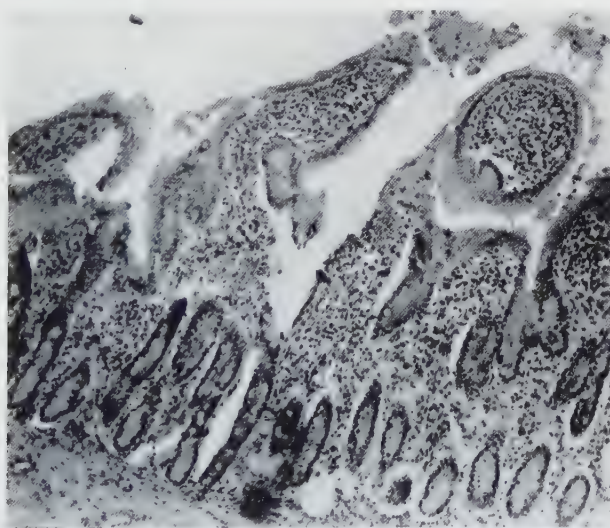


Abb. 15b. Negativer Ausfall der Phosphatasereaktion bei schwerer akuter Enteritis. Mittlerer Dünndarm. K. D.: Enteritische Toxikose. ( $4\frac{1}{2}$  Monate alter Säugling ♀.)

Gewebe des Darmes erleidet offensichtlich am frühesten und stärksten eine toxische Schädigung, die schon bei den akuten Erkrankungen deutlich ist. Allerdings wird man die Darmatrophie nicht ausschließlich als direkte Folge der chronischen Entzündung auffassen dürfen, sondern sie ist zusätzlich bedingt durch die allgemein atrophischen Vorgänge, zu denen es im Verlaufe jedes chronischen,

entzündlichen Prozesses kommen kann (KLEBS, BIRCH-HIRSCHFELD, ZIEGLER, RIBADEAU und DUMAS). Naturgemäß wird bei einer Darmerkrankung und der dadurch bedingten Störung der Aufnahme, Verarbeitung und Resorption von Nährstoffen die allgemeine Atrophie den Organismus frühzeitiger und ausgeprägter treffen. Hinzu kommt eine besondere Disposition des Säuglingsalters mit seinen geringen Nährstoffreserven und seinem physiologischerweise hohen Energiebedarf.

Schwieriger zu beurteilen ist die Frage, welche pathogenetischen Faktoren bei der Verminderung der Drüsenzellen (PANETH- und Becherzellen) mitwirken. Es ist wenig wahrscheinlich, daß die allgemeine Atrophie vorzugsweise zu einer Schädigung dieser Zellelemente führt. Weiterhin wäre eine verminderte Beanspruchung im Sinne einer Inaktivitätsatrophie zu diskutieren. Hier wird aber im Gegenteil eine Vermehrung der Becherzellen, z. B. bei Hungerzuständen, gefunden (PATZELT, TUGENDREICH). Vom exkretorischen Parenchym des Pankreas, das wohl einen Analogieschluß zu den Darmdrüsen erlaubt, ist bekannt, daß es im Tierversuch bei Inanition nicht zu einer Verminderung der Acinuszellen kommt. Die Zellen weisen vielmehr eine reichliche Zymogengranulation auf (HIRSCH, RIES, CHAO MA). BAPKIN und ISCHIKAWA stellten auch während Hungertagen Pankreassekretion fest. Man wird den Kausalzusammenhang zwischen der Verminderung der PANETH- und Becherzellen und dem chronischen Entzündungsprozeß darin sehen dürfen, daß höherdifferenzierte Zellen des Epithels am stärksten betroffen werden. Wieweit hiervon auch die Produktion der verschiedenen Hormone (s. im Abschnitt SCHREIER) betroffen ist, darüber läßt sich heute noch gar nichts aussagen. Es hieße Ursache und Wirkung verwechseln, würde man der Ansicht von BAGINSKY (2) sowie BLOCH (1) zustimmen, die in der Pädatrophy eine Folge der atrophischen Veränderungen des Darmkanals und der mangelhaften Funktion

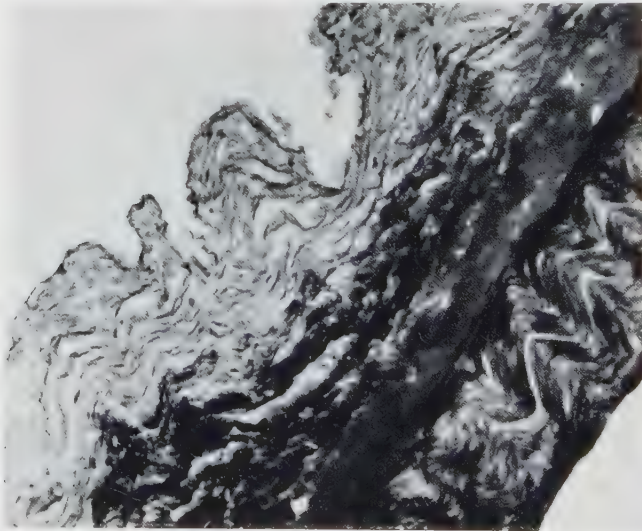


Abb. 16. Ausgeprägte Faservermehrung in der Mucosa und Submucosa. Starke Reduktion des normalen Zellgehaltes der Tunica propria. Unterer Dünndarm. Der gleiche Fall wie Abb. 14.

gewisser Darmdrüsen sehen. Beides ist primär durch den entzündlichen Prozeß bedingt. Die Darmatrophie und die Störung seiner funktionellen Leistungen mit der klinisch bekannten Schwerernährbarkeit der Säuglinge fördern jedoch sekundär in einem *Circulus vitiosus* die Atrophie des Gesamtorganismus.

Die bei den akuten Erkrankungen beobachteten starken, vielfach eiweißreichen Ödeme der Darmwand ließen bei längerem Bestand eine Sklerosierung der betroffenen Gewebsschichten erwarten. So ist auch bei den schweren chronischen Erkrankungen eine deutliche Faservermehrung zu beobachten, die nicht auf dem Boden entzündlichen Granulationsgewebes entstanden ist, sondern zwanglos als Ödemfolge aufzufassen ist (Abb. 16). Auch für die Sklerosierung der Kapillaranastomosen sowie gelegentlich der größeren Gefäße der Submucosa ist das gleiche pathogenetische Prinzip anzunehmen.

## 7. Sekundäre Enteritis (sog. parenterale Dyspepsie)

Das histologische Bild des Dünndarmes bei den sog. parenteralen Dyspepsien im Säuglingsalter ist bisher nicht erforscht. Sie verlaufen im allgemeinen leichter als die primär enteralen Erkrankungen. Aber selbst bei geringen parenteralen Infektionen können sich in kurzer Zeit schwere Darmerkrankungen entwickeln, die dann nach ihrer Symptomatologie kaum von den primären Enteritiden zu unterscheiden sind. In den letzten Jahren durchgeführte Untersuchungen über die Pathogenese parenteral bedingter Darmerkrankungen (STENGER) konnten letztlich keine Klärung bringen (s. BIESALSKI), und es ist über die Beziehungen zwischen parenteralem Infekt und Darmerkrankung wenig bekannt. Konkrete Vorstellungen lassen sich gewinnen, wenn man die gewebliche Zusammensetzung der Darmwand berücksichtigt und von den mikro-anatomischen Veränderungen der einzelnen Schichten ausgeht.

Im lockeren Bindegewebe der Submucosa finden sich bei rein parenteralen Erkrankungen bestimmte Veränderungen im zellulären Bestand sowie in der Beschaffenheit der Faserelemente. Die Bindegewebszellen zeigen deutliche Proliferationstendenz mit Vermehrung der Fibrozyten und Übergangszellen. Besonders auffällig ist die Zunahme der Histozyten, die zum Teil in kleinen Zellhaufen angetroffen werden und stärkere Polymorphie aufweisen. Auf weitere zytologische Merkmale kann hier nicht eingegangen werden. Der Gehalt an Lymphozyten und leukozytären Zellformen ist unverändert, dagegen sind Mastzellen vermehrt mit vorzugsweise perivaskulärer Anordnung. MAGERL betont die Bedeutung der Mastzellen als Heparinbildner bei Immunitätsvorgängen.

MÖLLENDORF und seine Schule konnten zeigen, daß am lockeren Bindegewebe durch relativ geringfügige Einflüsse bestimmte Veränderungen eintreten. STOCKINGER vertritt die Ansicht, daß die einzelnen Zellbilder der morphologische Ausdruck verschiedener Funktionszustände des Bindegewebes seien. Außer von A. SCHULTZ (2) stammen in neuerer Zeit eingehende Untersuchungen des lockeren Bindegewebes beim Menschen von VEITH sowie VEITH und HÜBNER. Sie ergaben, daß es kein spezifisches Bindegewebsbild für eine Krankheitsgruppe gibt, sondern

die gleichen Reaktionen bei verschiedensten Erkrankungen, vor allem bei Infektionskrankheiten oder malignen Tumoren, vorhanden sind. Während die Untersuchungen überwiegend am lockeren Bindegewebe der Sartoriusfascie durchgeführt wurden, zeigen die gleichsinnigen Veränderungen in der Submucosa des Darmes, daß auch hier das lockere Bindegewebe an der parenteralen Grunderkrankung reaktiv Anteil nimmt. In kaum einem anderen Organ findet sich lockeres Bindegewebe in solcher Ausdehnung und Mächtigkeit wie im Magen-Darm-Kanal. Ob diese morphologisch faßbaren Veränderungen zu einer Störung der funktionellen Leistung des Organs führen können, oder, was weniger wahrscheinlich erscheint, für seine Funktion völlig bedeutungslos bleiben, diese Frage muß vorerst offenbleiben. Die eben skizzierten Veränderungen der Submucosa finden sich bei ganz verschiedenen parenteralen Erkrankungen (z. B. Tetanus neonatorum, interstitielle Pneumonie, Bronchopneumonie, Meningitis) im Säuglingsalter, ohne daß in der Mehrzahl klinisch krankhafte Symptome von seiten des Magen-Darm-Kanals vorhanden sind. Zeitlich offenbar erst später bilden sich die Erscheinungen an den Faserelementen aus. Die Faserstruktur geht teilweise verloren, und es entwickeln sich breite hyaline Bänder. Die Hyalinisierung der Bindegewebsfasern ist als Ausdruck einer vermehrten Durchtränkung mit Gewebsflüssigkeit zu werten. Etwa gleichzeitig treten auch in der Mucosa Zeichen einer Permeabilitätsänderung in Erscheinung. Der GRÜNHAGENSche Raum ist mehr oder weniger stark erweitert und mit Flüssigkeit angefüllt, die nach ihrem färberischen Verhalten auf einen relativ geringen Eiweißgehalt schließen läßt. Der exsudierten Flüssigkeit sind vereinzelt oder mäßig Lymphozyten beigemischt. Der gewebliche Zusammenhang des Epithels ist gewahrt, auch ist es frei von bakterieller Infektion, die eine sekundäre Komplikation bedeuten würde. Zu beobachten ist gelegentlich eine gewisse Unruhe des Epithelbildes sowie geringe Vermehrung der Becherzellen. Neben den GRÜNHAGENSchen Räumen ist auch das Zottenstroma serös durchtränkt, wobei sich eine Quellung des Faserretikulums zu erkennen gibt. Das Auftreten mukoider Substanzen, die für einen längeren Bestand der serösen Exsudation sprechen würden (ALTSHULER und ANGEVINE), konnte nicht beobachtet werden. Die Kapillaren sind überwiegend dilatiert und mit Erythrozyten angefüllt. Ob hier zelluläre Reaktionen ablaufen, ist bei der physiologischen Schwankungsbreite des Zellgehaltes dieser Gewebsschicht schwer zu beurteilen. Man hat aber doch den Eindruck, daß Lymphozyten und Plasmazellen vermehrt auftreten.

In den Lymphknötchen finden sich mehrfach deutliche Reaktionszentren mit Proliferation der Retikulumzellen, geringen Kernzerfallserscheinungen und Kerntrümmern, für deren Genese sich keine lokalen Insulte verantwortlich machen lassen. Diese Veränderungen der Lymphfollikel stellen keine spezifische Reaktion dar, sondern sind als allgemeine Reizantwort des lymphatischen Gewebes aufzufassen, wie sie bei den verschiedensten toxischen Wirkungen im Organismus beobachtet werden kann. Diese histologischen Veränderungen sind im klinischen Bild überwiegend von den Zeichen einer sog. parenteralen „Dyspepsie“ begleitet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Permeabilitätsstörungen in der Submucosa und Mucosa im Sinne einer serösen Entzündung, der reaktive Änderungen des Zellgehaltes in der Submucosa vorausgehen, und die von einer Akti-

vierung des retikulo-endothelialen Apparates in der Darmschleimhaut begleitet werden in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild als das morphologische Substrat der sog. „parenteralen Dyspepsie“ anzusehen sind. Es handelt sich demnach um enteritische Veränderungen, und es ist zu empfehlen, im Gegensatz zu den primären Darmerkrankungen im Säuglingsalter bei der sog. parenteralen Dyspepsie besser von sekundärer Enteritis zu sprechen (s. Kapitel „Pathogenese, Klinik usw.“).

Die erhöhte Permeabilität der Kapillaren ist als durchaus reversibel zu betrachten, und der Verlauf der Darmerkrankung ist im wesentlichen abhängig von der Schwere der parenteralen Grunderkrankung. EPPINGER betont bei seinen Untersuchungen über die seröse Entzündung, wie rasch Magen und Darm von Exsudatmassen wieder verlassen werden können. Andererseits kann eine seröse Entzündung für den Ausbruch eines infektiösen Prozesses von entscheidender Bedeutung sein, da die Stoffe, die zur serösen Entzündung führen, gleichzeitig eine Schwächung der humoralen Abwehrkräfte des Blutes bedingen und Mikroorganismen sowie Toxinen das Eindringen in das Gewebe erleichtern, wo durch den Plasmaaustritt gute Wachstumsbedingungen bestehen (EPPINGER). Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Darmveränderungen bei der sekundären Enteritis einen günstigen Boden für die bakterielle Infektion darstellen. Diese Entwicklung konnte wiederholt beobachtet werden. Die Darmerkrankung gewinnt dann autonomen Charakter und stellt eine schwere Komplikation der parenteralen Grunderkrankung dar, die nicht selten ihrerseits den letalen Ausgang bedingt.

Die Beteiligung des Magen-Darm-Kanals bei den verschiedenen parenteralen Erkrankungen auch in späteren Altersstufen — allerdings mit abnehmender Häufigkeit — ist seit langem bekannt. Zu erinnern ist hierbei an die Reaktionen im lymphatischen Gewebe bei urämischen und septischen Prozessen, sowie bei der Quecksilbervergiftung. Fibrinös-eitrige katarrhalische Entzündungen, bevorzugt im unteren Dünndarm, werden unter anderem bei ekzematösen Hauterkrankungen und septischem Scharlach gefunden und als Ausscheidungsenteritiden bezeichnet, ohne daß nach SIEGMUND (1) hierüber klare Vorstellungen bestehen. RÖSSLE (3) erwähnt seröse Entzündung von Schleimhäuten des Magen-Darm-Kanals bei Ausscheidung von Giften. Kapilläre Hyperämie der Schleimhaut bei Genickstarre wird als Ausdruck einer Kapillarlähmung aufgefaßt (GÖPPERT). Überhaupt sei der Darm, speziell der Dünndarm, als Prädilektionsort der Auswirkung im Blut kreisender Toxine zu betrachten (KRUSE, GÜNTHER).

Die Erklärung für die Tatsache, daß der Darm bei parenteralen Erkrankungen häufig in Mitleidenschaft gezogen wird, ist wohl in dem durch seine physiologischen Aufgaben bedingten feingeweblichen Aufbau zu suchen. Die leichte Irritabilität des lockeren Bindegewebes im Gesamtorganismus und damit auch in der Submucosa wurde bereits erwähnt. Das retikuläre Gewebe des Zottengerüsts und die in ihm ausgebildeten lymphatischen Strukturen sind als Teil des gesamten retikulo-endothelialen Aufsaugungs- und Stoffwechselapparates zu betrachten [SIEGMUND (1)], der insgesamt bei der Abwehr der verschiedensten Schädlichkeiten, die den Organismus treffen, eine wesentliche Rolle spielt. Hinzu kommt gerade die im Säuglingsalter aus zahlreichen klinischen Beobachtungen bekannte, rasch

einsetzende Alteration des retikulo-endothelialen Systems, die auch von LUBARSCH (1) hervorgehoben wird und die er mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße in dieser Altersstufe in Zusammenhang bringt. Die Gefäße würden erst zu Beginn des zweiten Lebensjahres weniger durchlässig. Für eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren sprechen gleichfalls, wie schon gezeigt werden konnte, die Untersuchungen über die primäre Enteritis beim Säugling. Neben dieser altersgebundenen Sonderstellung des Kapillarsystems ist in der Mucosa seine gewebsgebundene von Bedeutung, denn die Kapillaren des retikulo-endothelialen Systems sind physiologisch mit einer erhöhten Permeabilität bzw. erhöhten Entzündungsfähigkeit ausgestattet [ROESSLE (3)].

Eine gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit ist bei verschiedenen Zuständen zu erwarten. Erinnert sei hier nur an die Änderung in der Zusammensetzung der Blut-eiweißfraktionen, an die Störungen des Kalium-Kalzium-Quotienten sowie der H-Ionenkonzentration (ZONDECK) im Gewebe. Es kann heute als bewiesen gelten, daß bei Infektionskrankheiten die Kapillaren mehr oder weniger immer geschädigt sind (EPPINGER) und bei chronischen Infektionen ihre Resistenz anhaltend herabgesetzt ist (KÜCHMEISTER). Gerade bakterielle Toxine und Zellzerfallsgifte gehören zu den allgemeinen Kapillartoxinen, die in der Lage sind, Störungen der Kapillardurchblutung hervorzurufen. Wie weit hierbei die „MENKIN-Faktoren“ eine Rolle spielen, müssen weitere Untersuchungen erweisen. Nach Arbeiten von LANDIS weisen dilatierte Kapillaren eine erhöhte Permeabilität auf, wobei Flüssigkeit etwa 8—10mal so schnell aus ihnen wie aus normalen Kapillaren entweicht, und die Impermeabilität für Proteine gestört ist. Bei parenteralen Erkrankungen im Blut kreisende Toxine werden besonders an den schon normalerweise erhöht permeablen Kapillaren der Mucosa zur Auswirkung gelangen.

In diesem Zusammenhang ist nochmals auf eine weitere gewebliche Besonderheit des Darmes hinzuweisen, auf seine mächtige Versorgung mit vegetativen Ganglienzellen und Nervenfasern. Reizungen des Splanchnikus durch Bakteriengifte oder faradische Ströme führen zu schweren pathologisch-anatomischen Veränderungen an der Darmschleimhaut, die durch Hyperämie, Hämorrhagien und Nekrose der Darmschleimhaut gekennzeichnet sind [PLANTENGA (1, 2), FREI; weitere Literatur s. bei KERPEL-FRONIUS]. Nach neueren Untersuchungen von TONUTTI sind im Tierversuch die gleichen Ergebnisse durch Reizung des zentralen Nervensystems zu erzielen. Durch die Arbeiten von RICKER und seiner Schule ist erwiesen, daß die Kapillarwand unter nervösem Einfluß steht. STÖHR, Ph. jun. (2) meint, daß die Kapillaren sich bei Entzündungsvorgängen nicht ohne Beteiligung des Nervensystems erweitern können.

Es ist anzunehmen, daß die Alteration der Kapillaren über das Nervensystem erfolgt, allerdings wird man auch eine direkte Toxinwirkung auf die Kapillar-endothelien diskutieren müssen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Darm, verursacht durch Reize, die das neurovegetative System treffen, weisen darauf hin, daß es sich hierbei im wesentlichen um Durchblutungsstörungen und ihre Folgen handelt. Das Kapillarsystem würde also auch hier im Mittelpunkt der Pathogenese stehen. ROESSLE (3) spricht der Affinität schrittmachender Gifte zu Kapillarbezirken bestimmter Organe eine wesentliche Bedeutung zu, die den

Infekt zur Organkrankheit werden läßt. Sicher wird die Affinität einwirkender Gifte zum Kapillarsystem der Darmschleimhaut in der Pathogenese einzelner Darmerkrankungen bedeutungsvoll sein. LETTERER (1, 2) hat das für das Ruhr-Endotoxin nachgewiesen. Wesentlicher erscheint aber die Tatsache, daß die Darmmucosa auf Grund ihrer geweblichen Zugehörigkeit zum retikulo-endothelialen System zur reaktiven Beteiligung bei parenteralen Erkrankungen disponiert ist, ähnlich wie Leber und Milz, von denen es seit langem bekannt ist. Die besondere Disposition des Säuglingsalters ist außerdem in der erhöhten Permeabilität der Kapillaren zu suchen. Andererseits erfahren die stoffverarbeitenden Fähigkeiten des Säuglingsdarmes noch postnatal eine Reifung. Es wäre zu diskutieren, ob hiermit eine weitere Differenzierung des retikulo-endothelialen Aufsaugungs- und Stoffwechselapparates in Richtung seiner physiologischen Aufgaben verbunden ist, die eine verringerte Aktivität im Dienste der allgemeinen Abwehr zur Folge haben könnte.

## **8. Überblick über die pathologisch-histologischen Befunde an den verschiedenen Organen bei Enteritis**

### **a) Leber**

Großes Interesse beansprucht seit langem das Verhalten der Leber bei den primären Enteritiden im Säuglingsalter. Einmal wird die Leber auf Grund ihrer Zugehörigkeit zum retikulo-endothelialen System, ihrer multiplen Funktionen und zentralen Stellung im intermediären Stoffwechsel durch zahlreiche Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen, zum anderen fließen der Leber über den Portalkreislauf gerade bei Magen-Darm-Erkrankungen resorbierte Toxine und durch den Erkrankungsprozeß in der Darmschleimhaut gebildete toxische Substanzen in voller Konzentration zu. Erinnert sei hier an die große flächenhafte Ausdehnung der Darmschleimhaut, die der Bedeutung ihrer physiologischerweise stoffverarbeitenden, resorbierenden und exkretorischen Funktion entspricht. Es ist andererseits aber anzunehmen, daß die Ausdehnung der in ihrem geweblichen Aufbau auf günstige Resorptionsbedingungen eingestellten Schleimhaut im pathischen Geschehen ebenso bedeutungsvoll sein wird.

Die früheste Beachtung fand in den meisten Fällen die schon makroskopisch erkennbare Verfettung der Leber. Sie wurde bereits 1896 durch THIEMICH mitgeteilt. HUEBSCHMANN fand Unterschiede bei den sog. akuten und chronischen Ernährungsstörungen. Bei der ersten zeigen sich alle Übergänge von feintropfiger Verfettung bis zur vollkommenen Verfettung sämtlicher Leberzellen. Er glaubte einen Zusammenhang mit dem Lipoidschwund in den Nebennieren zu erkennen. Je stärker die Lipoidentspeicherung in der Nebenniere war, um so stärker erwies sich die Leberverfettung. Bei schwerer Dystrophie bestand dagegen keine Verfettung. Auf Veranlassung von HUEBSCHMANN untersuchte STEPHANI eine größere Zahl von Ernährungsstörungen, wobei sie zu den grundsätzlich gleichen Ergebnissen kamen. Auch in der Folgezeit wurde wiederholt die eindrucksvolle Verfettung der Leber bestätigt, zum Teil ohne Unterschied zwischen akuten und chronischen Fällen [SAITO, DERGATSCHOW, KÜPPER, MÜLLER (1, 2)].

In den letzten Jahren ging MASSHOFF und WALDSCHÜTZ nochmals auf die Fettablagerung in der Leber bei darmkranken Säuglingen ein, deren Topik im einzelnen nicht übersehbare Schwankungen aufweisen würde. Zwischen Quantität des Fettes und Krankheitsdauer ergaben sich gewisse Beziehungen. Sie fanden das Maximum der Verfettung zwischen dem 6. und 10. Krankheitstag, vorher und danach war sie geringer. Der früheste Beginn war am 2. Krankheitstag, und zwar fand sich das Fett anfangs in feinsten Tropfen in der Peripherie des Leberzellzytoplasmas, später in der ganzen Zelle. Nach dem 16. bis 20. Krankheitstag nahm die Fettmenge wieder ab, um nach 4 Wochen überhaupt nicht mehr aufzutreten. Nach ESSBACH ist die Fettdeponierung in der Leber eindeutig abhängig vom Allgemeinzustand der Säuglinge. Die Neigung zur Leberverfettung ist bei eutrophischen Säuglingen größer als bei dystrophischen. Mit Hilfe der Punktionsbiopsie untersuchten französische Autoren [MARIE C. S. (1, 2), BABLET und CANET] die Leber bei schweren Ernährungsstörungen und Toxikosen (Dyspepsiecolinfektion) in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Sie berichten über mehr oder weniger Verfettung der Leberzellen und sprechen von einem «Syndrome secondaire d'hépatostéatose massive des toxicoses». Nach ihren Ergebnissen soll die Fettinfiltration am stärksten in langdauernden (3—6 Wochen) Fällen sein. Offensichtlich handelt es sich in der Mehrzahl um reversible Veränderungen, da der Regenerationsverlauf und die morphologische Rückbildung beobachtet werden konnte.

Wie zu erwarten war, besteht zwischen den sog. Ernährungsstörungen und den bakteriologisch gesicherten Dyspepsiecolinfektionen bezüglich der Veränderungen in der Leber kein Unterschied. Dementsprechend wird auch bei den Dyspepsiecolienteritiden über ausgedehnte Verfettungen berichtet (BRAY und BEAVEN, GILES und SANGSTER, GILES C. S., TAYLOR C. S., KREPLER und ZISCHKA, BOLCK und PEIPER).

Neben der Leberverfettung fanden stärkere Ablagerungen von Eisenpigment in den Leberzellen sowie in den KUPFERSchen Sternzellen Beachtung. HELMHOLTZ berichtete bei Atrophien erstmalig darüber. Seine Befunde wurden durch Untersuchungen von SAITO, STEPHANI, DUBOIS, FUCHS bestätigt. Die Hämosiderinablagerung geht etwa der Schwere des atrophischen Prozesses parallel. Bei der Leber bestehe aber eine gewisse Altersabhängigkeit (STEPHANI). ROMINGER (2) erwähnt beträchtliche Ablagerungen von Eisenpigment bei jüngeren Säuglingen auch ohne vorherige Ernährungsstörungen. Bei älteren Säuglingen spreche dieser Befund jedoch gegen eine ganz akute Störung, denn je ausgeprägter die Hämosiderose sei, um so mehr sei sie Zeichen einer längerdauernden Dystrophie. Nennenswerte Hämosiderinablagerungen fehlen nach MÜLLER (1) in akuten Fällen, während sie bei chronischen ein auffallender Befund seien. BOLCK und PEIPER beobachteten sie bei langdauernden Erkrankungen achtmal so häufig wie nach kurzer Krankheitsdauer. ESSBACH fand Hämosiderose der Leber in 20% der von ihm untersuchten Fälle. Es ist heute besonders durch die Arbeiten von SCHAIRER und RECHENBERGER bekannt, daß im frühen Säuglingsalter aus dem physiologischen Blutabbau stammendes Eisenpigment in der Leber gespeichert wird. Der Nachweis von Hämosiderin in der Leber kann demnach nicht ohne weiteres mit den Darmkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. GÜTHERT und FUCHS glauben

trotzdem, daß bei Toxikosen sowohl in den Leberzellen als in den Sternzellen Hämosiderin über die physiologischen Mengen hinaus abgelagert wird. In der letzten Zeit beschäftigten sich MASSHOFF und WALDSCHÜTZ eingehend mit der Frage der Milz- und Lebersiderose beim „ernährungsgestörten“ Säugling. In den frühen Stadien betrifft die Eisenvermehrung in der Leber hauptsächlich die Sternzellen, und erst bei atrophischen Zuständen besteht in stärkerem Grade mit Regelmäßigkeit eine Siderose auch der Leberzellen. Die Autoren glauben, besonders nach dem morphologischen Verhalten der Sternzellen, daß die Hämosiderose zu einem wesentlichen Teil Folge des durch die Grundkrankheit bedingten Blutabbaues ist. In tierexperimentellen Untersuchungen gelang es ihnen nachzuweisen, daß Blut von Dystrophikern schneller abgebaut wird als Blut vom normalen Säugling. Die Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, seien nicht sicher zu bestimmen. Erwähnt wird in diesem Zusammenhang die Wirkung von Coliendotoxinen.

Es ist anzunehmen, daß die Hämosiderose bei den chronischen Fällen mit der Dystrophie des Gesamtorganismus in Kausalzusammenhang steht. Bedeutungsvoll ist dabei nicht nur der möglicherweise erhöhte Blutabbau, sondern die Aufzehrung der körpereigenen Eiweißdepots, besonders auch der Muskulatur, die von der Klinik her bei dystrophischen Säuglingen bekannt ist.

Schwieriger zu beurteilen sind die Faktoren, die in der Pathogenese der Leberverfettungen eine Rolle spielen. ROSENBAUM glaubt, daß die Art der Krankheitserreger für das Zustandekommen einer Leberverfettung von Bedeutung sei. Staphylokokkeninfektionen ließen den Fettgehalt von Leber und Nebennierenrinde weitgehend unbeeinflußt, im Gegensatz zu Pneumokokken und Streptokokken. Untersuchungen über den Glykogen- und Fettgehalt der Leber wurden von ROSENBAUM, S. (1, 2, 3), GLOTZ sowie BURGHARD und PAFFRATH durchgeführt. ROSENBAUM schuldigt schwere Wasserverluste beim Säugling für die Entstehung der Fettspeicherung und Glykogenverarmung an. Bei mangelnden Fettreserven fehle die Leberverfettung auch bei stärkerem Wasserverlust, während die Glykogenverminderung immer deutlich sei. Aber auch bakteriotoxische Momente könnten zur Verfettung führen. KRAMAR gelang es, im Tierversuch durch Exsikkose neben anderen toxischen Erscheinungen das Bild der Fettleber zu erzeugen. In der letzten Zeit wurde einzelnen Aminosäuren eine wesentliche Bedeutung im Fettstoffwechsel der Leber zugesprochen (BERNING). Bei Cholinmangel könne die Leber das ihr zuströmende lyophile Neutralfett nicht in die cholinhaltigen Phosphatide umwandeln, und es komme zur Leberverfettung (HARTMANN, HOERSTEBROCK).

Die Exsikkose als alleinige Ursache der Leberverfettung anzunehmen, stößt auf gewisse Schwierigkeiten. Stärkere Exsikkose ist zwar infolge der gleichzeitigen Bluteindickung mit einer verlängerten Blutumlaufzeit und damit mit einem allgemeinen Sauerstoffmangel verbunden, der nach den Untersuchungen von BÜCHNER (3) zu einer Verfettung der Leber führen kann. Hier ist aber einzuwenden, daß die Leberverfettung auch bei akuten Enteritiden, die ohne stärkere Exsikkose einhergehen, zu beobachten ist. Zum anderen bestehen im histologischen Bild Unterschiede zwischen den durch Hypoxämie bedingten Fettablagerungen in der Leber und denen bei Darmerkrankungen, und es fehlen in der Mehrzahl weitere gewebliche Zeichen des Sauerstoffmangels. Nur bei enteritischen Toxikosen sind

häufiger histologische Veränderungen nachweisbar (vakuolige Degeneration, Koagulationsnekrosen), die an eine allgemeine Hypoxämie denken lassen. Es ist daher anzunehmen, daß eine bereits bestehende Leberverfettung dann weiter verstärkt werden kann. Als alleinige Ursache aber scheidet die Hypoxämie aus. Da Verfettungen der Leber bei den verschiedensten bakteriell-toxischen Wirkungen (Infektionskrankheiten) zu beobachten sind, ist es naheliegend, auch hier in erster Linie an den gleichen Entstehungsmechanismus zu denken.

### b) Pankreas

Die pathologische Anatomie der Bauchspeicheldrüse hat bisher wenig Beachtung gefunden. Zum Teil mag es daran liegen, daß das Organ relativ rasch autolytischen Veränderungen unterliegt. Das Säuglingspankreas besitzt reichlich interstitielles Bindegewebe (GUNDOBIN, NAKAMURA) und erst im 3. bis 4. Lebensjahr erreicht das exkretorische Parenchym seine volle Ausbildung (FERNER). Das Bindegewebe hat nach ULE und EMERY die Aufgabe, Platz zu halten für die weitere Entwicklung der Drüsenacini. Auch das Inselsystem macht im ersten Lebensjahr verschiedene Umbildungen durch (FERNER). Nach diesen anatomischen Befunden ist eine relative Unreife des Organs anzunehmen, und es kann die inkretorische und exkretorische Leistung in gewisser Hinsicht als „werdende Funktion“ aufgefaßt werden.

GROS und GRUBER beobachteten Atrophie der Bauchspeicheldrüse bei Dystrophie und Atrophie. Die im exkretorischen Parenchym auftretenden Vakuolen faßt GRUBER als Zeichen einer verlangsamten Zelltätigkeit auf. Er konnte Vakuolenbildung als regelmäßigen Befund im atrophischen Pankreas finden. EMERY untersuchte die Bauchspeicheldrüsen von Kindern bei verschiedenen Erkrankungen. Nach seinen Untersuchungen sollen bei Kindern bis zum 6. Lebensmonat in etwa 60% der Fälle „Pankreaszysten“ zu finden sein, deren Häufigkeit mit dem Alter sinkt. Er meint die Erklärung in dem hohen Eiweißbedarf dieser schnell wachsenden Altersstufen sehen zu können.

Bei allen an Magen- und Darmkatarrh verstorbenen Kindern hebt SCHLESINGER Wucherungen des Bindegewebes im Pankreas hervor. Er betrachtet die Bindegewebsvermehrung als Folgezustand parenchymatöser Pankreasentzündungen und betont ihre Bedeutung für die funktionelle Leistung der Drüse beim Verdauungsakt (Literatur über Fermentstörungen des Pankreas s. im Abschnitt von ADAM).

HALLMANN und AHVENAINEN berichten über häufige Sekretretention im Pankreas als Ausdruck der Sekretstörung bei tödlichen Gastroenteritiden junger Säuglinge. Interstitielle Pankreatitis bei akuten oder chronischen Magen-Darm-Prozessen im Säuglingsalter wurde von NAKAMURA, ödematöse und degenerative Erscheinungen vom MACCIOTTA gefunden.

Auch über Veränderungen am Inselorgan liegen einzelne Untersuchungen vor. DREIFUSS sah häufig elektive Verfettung der LANGERHANSschen Inseln, ein Befund, der von anderen Untersuchern nicht bestätigt wurde. Eine Verfettung des exkretorischen Parenchyms soll dagegen selten sein. Partielle Inselatrophie (NAKA-

MURA), degenerative Veränderungen (MACCIOTTA) sowie Vergrößerung und Vermehrung der Inseln (MAHRBURG) sind weitere Befunde, die mitgeteilt werden. FRONGIA und SCHLICH sahen in frühen Stadien bei Toxikosen Vermehrung bzw. Vergrößerung von Inselzellen, in späten Stadien dagegen Rückbildung des Inselparenchyms mit Verminderung der Betazellen. Die Beurteilung einer Vermehrung der Inseln ist deshalb schwierig, weil ihre Zahl im Drüsenorgan gewissen topographischen Schwankungen unterworfen ist, und nur Serienschnitte, die das ganze Organ berücksichtigen, zu einem sicheren Urteil führen können.

MAHRBURG untersuchte die Bauchspeicheldrüsen von 30 Säuglingen bis zum Alter von 9 Monaten mit den klinischen Diagnosen: Dyspepsie, Intoxikation, Dekomposition. Am auffallendsten war ihm die Hyperämie des Drüsengewebes mit starker Erweiterung der Blutgefäße, sowie Druckerscheinungen auf das Pankreasparenchym. In einer großen Anzahl der Fälle war die Ansammlung seröser Flüssigkeit zwischen den Lappen und Läppchen festzustellen. In einem Teil führte die exsudative Flüssigkeit zu einer Obliteration und Verkleinerung der einzelnen Acini, wobei die gequollenen Drüsenzellen Vakuolen aufwiesen. Er faßte diese Veränderungen als Stauungsfolge auf und beobachtete bei längerem Bestand regressive Veränderungen und produktive Prozesse in Form von Bindegewebswucherungen. Ebenfalls als Ergebnis ausgebreiteter Stauungsveränderungen betrachtete er verschiedenen stark ausgeprägte atrophische Zustände. Es wird deshalb auf diese Arbeit besonders eingegangen, weil sie die wesentlichen Veränderungen erfaßt, nur hinsichtlich ihrer Pathogenese finden sie, wie Arbeiten aus den letzten Jahren zeigen, eine falsche Deutung.

SEIFERT untersuchte die Bauchspeicheldrüse bei akuten und chronischen Enteritiden im Säuglingsalter und konnte in fast jedem Fall pathologische Veränderungen finden. Die Befunde am exkretorischen Anteil der Drüse sind bei den akuten Fällen durch Störungen im Sekretabfluß mit Erweiterung der Ausführungsgänge und Sekretanhäufung in den Ganglichtungen sowie Bildung intraacinarer Zysten gekennzeichnet. Er faßt diese Befunde als Ausdruck einer akuten serösen Begleitpankreatitis mit Hemmung des Sekretabflusses auf, bei der die Irritation des Gefäßsystems eine wesentliche Rolle spielt. Bei den chronischen Fällen stehen dementsprechend fibröse Umwandlungen des Interstitiums im Vordergrund, im Sinne einer chronischen serösen Pankreatitis, bei deren Entstehung eine „chronisch fortdauernde Intoxikation auf kanalikulärem oder vaskulärem Weg anzunehmen ist“ (SEIFERT). Die grundsätzlich gleichen Befunde konnte LIEBERMANN an Fällen der Erlanger Klinik mit akuten, zum Teil toxischen und chronischen Enteritiden nachweisen. Auffällig war an diesem frisch-konservierten Material bei den akuten Fällen noch die häufige Ausbildung fettfreier Vakuolen in den Drüsenzellen, die aber ebenfalls durch die erhöhte Permeabilität des Gefäßsystems und ihre Folgen bedingt ist.

Als Ausdruck einer morphologisch faßbaren funktionellen Schädigung des Pankreas bei den chronischen Darmerkrankungen ist die von LIGNER und WÜRKERT histochemisch festgestellte Verminderung des Thymonukleinsäuregehaltes in den Kernen des Pankreasparenchyms aufzufassen, die durch Nachuntersuchungen von SEIFERT volle Bestätigung fand.

### c) Niere

Häufig finden sich im klinischen Bild bei den Magen-Darm-Erkrankungen im Säuglingsalter Nierensymptome wie Albuminurie, Cylindrurie, sowie seltener die Retention harnpflichtiger Substanzen. LANGSTEIN meint, daß die Mitbeteiligung der Niere an enteralen Prozessen auch dann nachweisbar ist, wenn die Symptome von seiten des Magen-Darmes sehr milde verlaufen (s. a. ROHMER und TASSOWATZ). Das ältere Schrifttum ist von BORRMANN in Brünings Handbuch zusammengestellt. Erwähnt werden Veränderungen an den Glomeruli mit Exsudaten und Infiltraten im Kapselraum, trübe Schwellung und fettige Degeneration der gewundenen und geraden Markkanälchen sowie Nekrose der Nierenepithelien. Entzündliche Veränderungen sind seltener. Kalkkonkremente in den Nierenrindengefäßen beschreibt GLASERFELD, LUBARSCH (2) findet sie nur in den Kanälchen (s. a. BUTLER und Mitarbeiter, SCHLOSS, ANDERSON). Pathogenetisch soll stärkerer Chlorverlust hierbei von Bedeutung sein (BÜCHNER, HATANO). Als Ausdruck abgelaufener Blutungen wird die Ablagerung von Eisenpigment aufgefaßt, die am häufigsten an der Rindenmarkgrenze zu beobachten ist [LUBARSCH (2), SAITO, STEPHANI und HÖTTE-FLORSCHÜTZ].

Veränderungen am Tubulusepithel bestehen im wesentlichen in trüber Schwellung (HELMHOLTZ, STROHE) und feintropfiger Verfettung (SAITO, STROHE, MÜLLER und VERCELLESI). Über Störungen der Nierendurchblutung berichtet OPPENHEIM. In 3 Fällen beobachtete er ganze oder teilweise Infarzierung der Niere, deren Genese er auf toxische Kapillarwandschäden zurückführt. Ähnliche Befunde werden von BARENBERG und Mitarbeitern sowie CLATWORTHY und Mitarbeitern bei Neugeborenenendiarrhoen mitgeteilt. Eingehend setzt sich STROHE mit den Durchblutungsstörungen bei Darmerkrankungen im Säuglingsalter auseinander. Eine Trennung in primär enterale und sog. parenterale Darmerkrankungen erfolgte nicht, außerdem findet er die gleichen Veränderungen zum Teil auch bei Fällen, die keine Magen-Darm-Symptome boten. Von Hyperämie mit oder ohne degenerativen Veränderungen im umgebenden Parenchym, sowie Stase mit Nekrose einzelner Kanälchen kommt es zur Ausscheidung eines serösen Exsudates und der Entwicklung degenerativer Vorgänge (Quellung, hyaliner Zerfall). Das höchste Stadium der Veränderungen soll die hämorrhagische Infarzierung sein.

HUNGERLAND berichtet über pathologisch-anatomische Nierenveränderungen bei Toxikosen unter dem Bilde der "lower nephron nephrosis" bzw. Tubulorhexis. Die lower nephron nephrosis soll die Ursache der Niereninsuffizienz sein, die sich im Verlauf der Intoxikation entwickelt und ein Folgezustand der hämodynamisch bedingten An- oder Hypoxämie des Nierengewebes ist (s. a. KERPEL-FRONIUS).

Über das Crush-Syndrom der Niere bzw. die lower nephron nephrosis berichteten erstmalig BYWATERS, DUNN und Mitarbeiter sowie LUCKÉ. Die distalen Tubulusabschnitte haben die Aufgabe, den Harn stark einzudicken und damit nimmt die Konzentration gefährlicher Stoffe in diesen Abschnitten stark zu (FANCONI). Nach OLIVER ist die Crush-Niere durch die Erscheinungen der Tubulorhexis charakterisiert, wobei es im Verlauf eines völlig intakten Harnkanälchens an umschriebener Stelle zur Zerstörung der gesamten Tubuluswandung einschließ-

lich der Basalmembran kommt. Im Interstitium sind dabei reaktive Entzündungserscheinungen zu beobachten. Nach den Untersuchungen von OLIVER sind diese Läsionen jedoch im gesamten Verlauf der Harnkanälchen zu beobachten, und die Bezeichnung *lower nephron nephrosis* sei nicht zutreffend. In der Pathogenese der Tubulorhexis hat die lokale Ischämie des Nierengewebes, wie sie bei der gestörten Durchblutung im Schockzustand besteht, wesentliche Bedeutung.

Das pathologisch-anatomische Bild massiver Vergiftung an der Niere ist gekennzeichnet durch ausgedehnte Nekrose und Desquamation der Tubulusepithelien mit Bevorzugung des proximalen Segmentes. Nach Ansicht der Verfasser ist es notwendig, die Folgen direkter Einwirkung nephrotoxischer Substanzen von den ischämischen Tubulusläsionen zu trennen.

Eigene Untersuchungen zusammen mit HÖTTE-FLORSCHÜTZ ergaben bei akuten und chronischen Dyspepsiecolienteritiden und enteritischen Toxikosen in der Mehrzahl das Bild der Glomerulonephrose. Am auffallendsten ist die allgemeine oder fleckförmige Hyperämie mit den Zeichen ausgeprägter Stase. An den Gefäßwänden können dabei ähnliche Veränderungen festgestellt werden, wie sie am Darm beschrieben wurden. Die Durchblutungsstörungen sind mehrfach von einem interstitiellen Ödem vorwiegend in der Markzone begleitet. Die Glomeruli bieten neben Eiweißabscheidung in den Kapselraum Verquellung ihrer Schlingen mit teilweiser Hyalinisierung und gelegentlicher partieller Schlingennekrose. Die Kapsel weist proliferative Vorgänge sowie Verquellungen auf. Die Tubuli sind überwiegend trüb geschwollen, verbunden mit Einzelzellnekrosen ihrer Wandzellen oder ganzer Wandstrecken. Im Lumen finden sich hyaline Zylinder oder körnige Massen sowie desquamierte Epithelien. Teilweise besteht eine ausgeprägte hyalin-tropfige Degeneration, weniger häufig ist das Epithel mehr oder weniger intensiv verfettet. Ebenso sind Befunde zu erheben, die denen der Tubulorhexis entsprechen. In den chronischen Fällen beobachtet man an den Glomeruli sklerosierende Prozesse, die zur völligen Verödung führen können. Der Kanälchenapparat ist überwiegend durch weite Lichtungen mit schmalen, zum Lumen hin unregelmäßig begrenzten Epithelien ausgezeichnet, die durch relativ breite Bindegewebssepten getrennt sein können. Diese Veränderungen sind nicht gleichmäßig in der ganzen Niere zu beobachten, sondern im allgemeinen unregelmäßig verteilt.

Im histologischen Bild lassen sich also sowohl die Kriterien nephrotoxischer Wirkungen als auch die der Tubulorhexis nach OLIVER nachweisen. Die Veränderungen an den Glomeruli sprechen nicht gegen eine solche Annahme, da es auch bei der *lower nephron nephrosis* schließlich zur Beteiligung der Glomeruli kommt. Hervorzuheben ist auch bei den Nierenläsionen wieder die Bedeutung der Durchlässigkeitsänderungen der Endothelschranke.

#### d) Zentralnervensystem

Die pathologische Histologie des Zentralnervensystems hat lange Zeit bei den in Rede stehenden Erkrankungen nur wenig Beachtung gefunden. Degenerative Markscheidenveränderungen wurden 1898 von ZAPPERT, Degeneration der Ganglienzellen von MÜLLER mitgeteilt. Enzephalitische Veränderungen im Verlaufe von

Toxikosen erwähnt RENAULD. FÄRBER prüfte die chemische Zusammensetzung zweier Toxikosehirne, konnte aber keine Abweichungen finden gegenüber Gehirnen von Säuglingen, die an anderen Erkrankungen starben.

Beziehungen zwischen der extremen Austrocknung bei Toxikosen und pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gehirn glaubte GOLDZIEHER (1, 2) feststellen zu können. Bei drei intestinalen Toxikosen fand er im Hypothalamus, in den paraventrikulären Gegenden und im Mittelhirn diffuse und knötchenförmige Infiltrate von Gliazellen sowie vereinzelt polynukleäre Leukozyten, bei denen er eine entzündliche Genese annahm. Die Lokalisation der Gliosen und entzündlichen Infiltrate im Zwischenhirn, dem Sitz des Zentrums für den Wasserhaushalt, führte ihn zu der Annahme, daß die Erkrankung dieser Region die extreme Austrocknung bedinge, und die Toxikose das äußere Bild einer Enzephalitis besonderer Art sei.

GLOBUS und Mitarbeiter sowie SCHWARZ und Mitarbeiter konnten kurze Zeit darauf glaubhaft machen, daß es sich bei den von GOLDZIEHER mitgeteilten Befunden um normale histologische Bilder, um Keimzentren im unreifen menschlichen Gehirn handelte. Ihre Untersuchungen bei neun intestinalen Intoxikationen ergaben keine Anzeichen einer aktiven Entzündung oder eines toxisch degenerativen Prozesses, lediglich petechiale Hämorrhagien und mikroskopisch kleine subarachnoidale Blutungen waren als Ausdruck eines geschädigten Gefäßsystems aufzufinden.

SCHAFERSTEIN, POPOWA und OWTSCHARENKO (1) lehnen eine primäre Schädigung der Gefäßwand ab. Sie sind der Ansicht, daß die primär entstandene Störung der Magen-Darm-Funktion den Übertritt gewisser Stoffe ins Blut ermöglicht, die dann zu Veränderungen am ZNS führen. Bei „alimentären Intoxikationen“ fanden sie die Pia ödematös verändert, hyperämisch und mit Leukozyten infiltriert. Ganglienzell-Läsionen bestehend in „Zerquellung“ sowie Chromolyse und Zellverlust waren besonders im Tuber cinereum und in gewissem Grade auch in der Hirnrinde sowie im Cerebellum festzustellen. Bei drei von ihnen untersuchten infektiösen Toxikosen bestanden im wesentlichen die gleichen Veränderungen, sie waren teilweise nur stärker ausgeprägt. Außerdem wiesen die Gefäße hierbei perivaskuläre Infiltrate sowie ringförmige eigenartige Auflockerung des umgebenden Gewebes auf. Bei drei Dekompositionen berichteten sie in einer zweiten Mitteilung über stärkere degenerative Ganglienzellveränderungen, von denen die PURKINJE-Zellen im Kleinhirn am stärksten betroffen waren.

Zu einer gewissen Klärung der Pathogenese pathologisch-histologischer Befunde bei toxischen Erkrankungen im Säuglingsalter haben Arbeiten der letzten Jahre geführt. NOETZEL teilt als eindrucksvollste Befunde eine spongiöse Auflockerung von Mark und Rinde mit, für deren Genese er vorangehende hypoxydotische oder auch hypoglykämische Gewebsschädigungen verantwortlich macht. ALTEGOER geht genauer auf derartige Befunde bei 13 Säuglingen ein, die an den Folgen einer „akuten Dystrophie“ starben. In allen Fällen findet sich eine Gewichts- und Volumenzunahme des Gehirnes (s. a. FANCONI und ROSSI) als Folge eines Ödemes besonders des Markes (s. a. BRAY). Das Grundgewebe ist diffus aufgelockert, wobei die Windungstäler und die PURKINJE-Zellschicht des Kleinhirns bevorzugt befallen sind. Die bevorzugte Beteiligung dieser Schichten ist rein mechanisch durch ihre

besondere Faserstruktur zu erklären. In den unteren Rindenschichten gibt sich ein deutlicher Status spongiosus und eine Erweiterung der perivaskulären Räume zu erkennen. Häufig bestehen auch regressive Veränderungen an den Ganglienzellen. Mehr oder minder ausgedehntes Hirnödem mit Untergang von Ganglienzellen wird ebenso von BOLCK mitgeteilt. Er beobachtete außerdem bei 70 Fällen 22mal Diapedeseblutungen an verschiedenen Stellen des zentralen Nervensystems. Die Nervenzellen in der Hirnrinde sind nach SCHOLZ gegenüber einem Ödem relativ resistent, dagegen sehr empfindlich gegenüber Hypoxämie, eine Tatsache, die bei dem hohen Sauerstoffbedarf des Gehirns nicht überrascht. Die Art der Schäden ist auch von der Intensität der serösen Durchtränkung und den darin enthaltenen toxischen Substanzen abhängig (HALLERVORDEN). Eine infektiös-toxische Schädigung der Bluthirnschranke als Ursache für das Ödem lehnt ALTEGOER ab, da bei einem Teil ihrer Fälle ätiologisch eine entzündliche Genese nicht anzunehmen sei, sie denkt in Anlehnung an die Untersuchungen von WILKE bei Hungerdystrophien an ein Eiweißmangelödem oder an Sauerstoffmangel. Auch GRONVİK und SKJELBRED meinen, daß die organischen Hirnkomplikationen die Folge der Hirnanoxämie sind. Die histologischen Veränderungen am Gehirn stellen demnach keine für die toxischen Erkrankungen im Säuglingsalter spezifische Gewebsreaktion dar. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von PAGÉS und Mitarbeitern, die 12 Hirne von Säuglingen untersuchten, die an toxischen Erscheinungen, bedingt durch die verschiedensten Erkrankungen, starben. Sie untersuchten die Großhirnrinde, den dritten Ventrikel, den Thalamus und Hypothalamus und das verlängerte Mark. Mehrfach fanden sie starkes Hirnödem. In allen Fällen zeigten die Nervenzellen Vakuolenbildung, Kernaufösungen sowie Homogenisierung. Echte entzündliche Veränderungen waren inkonstant und nur dann vorhanden, wenn schon vorher entzündliche Prozesse bestanden hatten. Die Zellerkrankung führen sie auf Wasserverarmung zurück.

Bei noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen an Hirnen von 17 Säuglingen, die im Verlaufe einer Enteritis starben, konnte HUSCHKE (Erlangen) — in Verbindung mit dem Physikalisch-chemischen Laboratorium (Prof. Dr. G. WILKE) an der Neuropathologischen Abteilung (Prof. Dr. J. HALLERVORDEN) des Max-Planck-Institutes für Hirnforschung in Gießen — folgende Befunde erheben: Deutliche Hirnvolumenvermehrung mit Hyperämie der weichen Häute. Histologisch ließ das Markscheidenbild eine spongiose Auflockerung besonders aller Markgebiete erkennen. Die Markscheiden erschienen verquollen, zeigten aber keine groben Zerfalls- oder Entmarkungserscheinungen. An den Ganglienzellen fanden sich Tigrolyse und alle Stadien akuter und schwerer Zellerkrankung bis zur völligen Auflösung der Zellen. Diese Veränderungen waren sowohl in der Rinde als auch in den Stammganglien zu beobachten. Gelegentlich kamen Zellausfälle in der III. und V. Rindenschicht vor, dagegen regelmäßig solche im Nucleus dentatus. Die Veränderungen an den Gefäßen bestanden im wesentlichen in extremer Dilatation, besonders der Kapillaren, und ödematöser Durchtränkung der Gefäßwände. Der perivaskuläre Raum war stets mächtig erweitert, das umgebende Gewebe stark aufgelockert, wobei es dann jeweils zu einer Verdrängung des Markes kam. Die Meningen waren ödematös verquollen

und zeigten keine zellige Infiltration. Ependym und Plexusepithel intakt. Im Holzer-Präparat fand sich in allen Fällen eine frische Fasergliose, die besonders intensiv um Gefäße entwickelt war. Die offenbar interzellulär entstandene fasrige Gliose war sowohl im Großhirn als auch im Kleinhirn und in der Brücke nachzuweisen. Entzündliche Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Am häufigsten ist nach den vorliegenden Arbeiten am Gehirn bei den toxischen Erkrankungen ein Ödem zu erwarten. HALLERVORDEN ist der Ansicht, daß bei der Säuglingstoxikose die Auswirkungen auf das Gehirn durch vielerlei ätiologische Faktoren bedingt sein können und sich im wesentlichen im Gehirn in einer Permeabilitätsstörung mit seröser Durchtränkung zeigen. Hinzu kommt, daß das frühkindliche Gehirn ganz besonders zu Ödemen neigt. Bei länger bestehendem Ödem kommt es auch im Gehirn zu ausgedehnter Faserentwicklung im ektodermalen gliösen Interstitium [WILKE (1, 2), WILKE und KIRCHER]. HALLERVORDEN und WILKE beschreiben einen Fall, bei dem sich im Anschluß an eine solche Toxikose ein hirnatrophiischer Prozeß mit Gefäßwandveränderungen, Lückenbildungen sowie einer ausgebreiteten gliösen Faserentwicklung entwickelte, der als die histologisch nachweisbare Folge eines Hirnödems zu betrachten ist. HALLERVORDEN glaubt, daß derartige Bilder, die bei Schwachsinnigen keinesfalls selten sind, wahrscheinlich viel häufiger auf „Ernährungsstörungen“ zurückzuführen sind, als allgemein angenommen wird. Klinische Untersuchungen von LANGE-COSSAK, GAUPP sowie STOLTE scheinen in die gleiche Richtung zu weisen.

#### e) Milz und Nebenniere

Die Kenntnisse über das gewebliche Bild der Milz bei den Magen-Darm-Erkrankungen im Säuglingsalter sind bisher gering. Über Hämosiderose berichten STEPHANI, FUCHS, GÜTHERT und FUCHS sowie MASSHOFF und WALDSCHÜTZ. Die Hämosiderinablagerung findet vor allem in den Retikulumzellen der Milzpulpa statt. Bei stärkeren Graden ist auch in den Retikulumzellen der Follikel Eisenpigment abgelagert. In eigenen Untersuchungen ist dies fast ausschließlich bei den chronischen Formen der Fall. Die Hämosiderose erreicht in diesen Fällen ihre stärkste Intensität, wobei vorwiegend die Retikulumzellen mit grobscholligem Pigment vollgepackt sind, sich aber auch die Pulpazellen in hohem Grade beteiligen. Bei Beurteilung der Eisenablagerung in der Milz bestehen in dieser Altersstufe die gleichen Schwierigkeiten, wie sie bei der Leber aufgezeigt wurden. Bei den chronischen Erkrankungen geht die Hämosiderose aber sicher weit über das physiologische Maß hinaus. Den Beobachtungen STEPHANIS, wonach der Grad der Hämosiderinablagerung der Schwere des atrophischen Zustandes parallel geht, ist durchaus zuzustimmen. Auch BOELK sieht eine Zunahme der Eisenablagerungen bei langer Krankheitsdauer. Sie finden sich nach ESSBACH bei chronischen Fällen in 45%. Bei akuten Erkrankungen sind sie wesentlich seltener.

Eigene, noch nicht abgeschlossene Untersuchungen weisen darauf hin, daß an der Milz weitere bisher im Schrifttum der Säuglingsenteritiden nicht erwähnte, feingewebliche Veränderungen ablaufen, die hier nur angedeutet werden können. In den akuten Fällen besteht eine starke Alteration des Grundretikulums mit

starker Schwellung und Polymorphie der Retikulumzellen und starken Kernzerfallserscheinungen an den Lymphozyten, besonders in der Peripherie der häufig geschwollenen und ödematösen Follikel. Die Sinus sind erweitert, stark blutgefüllt und haben große blasige Endothelien. Die Pulpa ist ebenfalls ödematös aufgelockert. Verfettung in den Follikelzentren ist nur gelegentlich zu beobachten, ebenso kleine zentrale Follikelnekrosen. In den chronischen Fällen steht die starke Atrophie der lympho-retikulären Zellen ganz im Vordergrund. Die Follikel sind hochgradig verkleinert und zellarm. Die Kapillaren erscheinen zum Teil sklerotisch verdickt.

Eine ähnliche Situation wie bei der Milz liegt bei der Nebenniere vor, obwohl Dysfunktionen und Insuffizienzerscheinungen dieses Organs im klinischen Bild häufig nachweisbar sind (s. Abschnitt von HUNGERLAND). Die Beurteilung ist zudem erschwert, da die Nebennierenrinde in der Säuglingszeit physiologischerweise eine Umgestaltung durchmacht, die erst gegen Ende des ersten Lebensjahres abgeschlossen ist (ERBSLÖH, TONUTTI). Eine Anpassung an erhöhte funktionelle Anforderungen, z. B. bei Krankheiten, ist nach ERBSLÖH nur in geringem Maße möglich, so daß von einer physiologischen Notlagefunktion gesprochen werden kann. Bekannt ist die bei toxischen Enteritiden häufig vorhandene Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde (STEPHANI, KREPLER und ZISCHKA), die wohl mit einer Abnahme der Rindenhormone verbunden ist (LIEBEGOTT). Die bei akuten und chronischen Infektionen gelegentlich zu beobachtende Nekrose in der Funktionsschicht der Nebennierenrinde ist nach LIEBEGOTT als Folge einer kollapsbedingten Blutumlaufstörung und damit als Folge eines  $O_2$ -Mangels in der Kreislaufperipherie anzusehen. Bei akuten Toxikosen kommt es im Beginn zu einer Lipidvermehrung in der Nebennierenrinde, womit eine tatsächliche hormonale Mehrleistung verbunden ist (ERBSLÖH). Im Bereich der Zona fasciculata entwickelt sich später als Zeichen des beginnenden Erschöpfungsprozesses eine sudanophobe Zone. Später erst tritt auch die Lipoidentspeicherung des äußeren und inneren Transformationsfeldes ein. In diesen Erschöpfungszuständen finden sich am Rindenparenchym noch weitere Veränderungen wie seröse Entzündung und Blutungen.

## Literatur

ADAM, A.: (1) Jb. Kinderhk. 101, 295, 1923; (2) Jb. Kinderhk. 116, 8, 1927; (3) Mschr. Kinderhk. 34, 467, 1926; (4) Acta paediatr. 11, 145 und 160, 1930. — ADAM und FROBOESE: (1) Zschr. Kinderhk. 39, 267, 1925; (2) Mschr. Kinderhk. 29, 562, 1925. — ALTEGOER, E.: Beitrag path. Anat. 112, 205, 1952. — ALTSHULER, Ch., und ANGEVINE, G.: Amer. J. Path. 27, 141, 1952. — ANDERSON, W. A. D.: J. Pediatr. 7, 375, 1939. — ANGRIST und MOLLOV: Amer. J. Med. Sc. 215, 149, 1948. — ARNOLDT: Virchows Arch. path. Anat. 299, 710, 1937. — ASCHOFF: Med. Klin. 22, Beiheft 1, 1926. — ASKANAZY: Verh. Dtsch. Path. Gesellsch., 3. Tagung, Aachen 1901, 124.

BABLET, J., und CANET, J.: Ann. Inst. Pasteur 83, 595, 1952. — BAGINSKY: (1) Die Verdauungskrankheiten der Kinder. Lauppische Buchhandlung. Tübingen, 1884; (2) Dtsch. med. Wschr. 25, 281, 1899. — BAPKIN und ISCHIKAWA: Pflügers Arch. Physiol. 147, 1912. — BARENBERG, L. H., GREENSTEIN, N. M., LEVY, W., und ROSENBLUTH, S.: Amer. J. Dis. Child. 62, 362, 1941. — BARGMANN und SCHEFFLER: Zschr. Zellforsch. 33, 5, 1943. — BERNHEIM und

KARRER: Mschr. Kinderhk. 25, 6, 1923. — BESSAU: Verh. Ges. Kinderhk. 32. Vers. 280, 1921. — BESSAU und BOSSERT: Jb. Kinderhk. 89, 215, 1919. — BESSAU, ROSENBAUM und LEICHTENTRITT: Mschr. Kinderhk. 25, 17, 1923. — BILLROTH: Zit. nach TOBLER und BESSAU. — BIRCH-HIRSCHFELD: Lehrbuch d. path. Anatomie, Leipzig 1895. — BIESALSKI, P.: Mschr. Kinderhk. 100, 424, 1952. — BLOCH: Jb. Kinderhk. 63, 421, 1906. — BOEHM-AUST, B.: Unveröffentlichte Untersuchungen. — BOEHM-AUST, B., und ILGNER, G.: Unveröffentlichte Untersuchungen. — BOGOPOTSKAJA, P. V.: Ref. Zbl. Kinderhk. 47, 31, 1954. — BOLCK, F.: Kinderärztl. Praxis 23, 377, 1955. — BOLCK, F., und PEIPER, A.: Mschr. Kinderhk. 103, 330, 1955. — BORRMANN, R.: Handbuch von H. BRÜNING und E. SCHWALBE, Bd. 2, I. Wiesbaden 1913. — BOSSERT und LEICHTENTRITT: Jb. Kinderhk. 92, 152, 1920. — BRAUDE, A. J.: Ref. Zbl. Path. 84, 496, 1948/49. — BRAUN, O. H.: Erg. inn. Med. 4, 52, 1953. — BRAUN, O. H., und HENCKEL: Zschr. Kinderhk. 70, 33, 1951. — BRAUN und HESSIG: Zschr. Kinderhk. 69, 17, 1951. — BRAUN und LEHNERT: Zschr. Kinderhk. 68, 57, 1950. — BRAY: J. Path. 57, 239, 1945. — BRAY und BEAVEN: J. Path. 60, 395, 1948. — BRENNER und HARPE: Zschr. Kinderhk. 61, 434, 1940. — BROCK, J.: Biolog. Daten f. d. Kinderarzt, Bd. 1. Springer Verlag, Berlin 1932. — BRUGSCH: Arch. Kinderhk. 108, 177, 1936. — BÜCHNER F.: Zieglers Beitr. path. Anat. 92, 311, 1933. — BURGHARD, E., und PAFFRATH, H.: Zschr. Kinderhk. 45, 78, 1928. — BURNET und STONE: Austral. J. Exper. Biol. 25, 213, 1947. — BUTLER, WILSON und FABER: J. Pediatr. 8, 489, 1936. — BYWATERS, E. G. L.: Brit. Med. Bull. 3, Nr. 4, 5, 1945.

CATEL, W.: Mschr. Kinderhk. 35, 97, 1927. — CATEL und PALLASKE: Jb. Kinderhk. 89, 165, 1933. — CHAO MA: Anat. Rec. 27, 47, 1924. — CLATWORTHY, H. W., DICKENS, D. R., und McCLAVE, Ch. R.: N. England J. Med. 248, 628, 1953. — CZERNY, A., und KELLER, A.: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, Band II/1. Verlag Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1925.

DANBY: Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. 36, 23, 1934. — DEAK, E.: Zschr. Kinderhk. 55, 196, 1933. — DEMUTH: Zschr. Kinderhk. 33, 276, 1922. — DERGATSCHOW, J. S., und OGANESJAN, T. G.: Ref. Zbl. ges. Kinderhk. 31, 33, 1936. — DOXIADIS: Dtsch. Gesd.wes. 1946, 317. — DREIFUSS: Dtsch. Ges. Kinderhk. Sept. 1925. — DUBOIS, M.: Virchows Arch. path. Anat. 236, 1922. — DUNN, J. S.: GILLESPIE, M., und NIVEN, J. S.: Lancet II, 549, 1941. — DUPONT, A.: Epidemic infantile diarrhoea with special reference to Escherichia Coli (O 111:B4 und O 55:B5). Munksgaade, Kopenhagen 1955.

EMERY, J. L.: Arch. Dis. Childh. 26, 570, 1951. — EPPINGER, H.: Die seröse Entzündung. Springer Verlag, Wien 1935. — ERBSLÖH, F.: Klin. Wschr. 622, 1947. — ESCHERICH, Th.: Die Darmbakterien des Säuglings. Verlag Ferd. Encke, Stuttgart 1886.

FABER und BLOCH: Zschr. klin. Med. 40, 98, 1900. — FANCONI, G.: Acta paediatr. Vol. 40, 409, 1951. — FANCONI, G., und ROSSI, E.: Helvet. paediatr. acta 2, 305, 1947. — FÄRBER, E.: Jb. Kinderhk. 98, 307, 1922. — FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart 1952. — FEYRTER, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihre ganglionären Regulationsstätten. Verlag Wilh. Maudrich, Wien 1951. — FREI, W.: Erg. allg. Path. 34, 181, 1939. — FRONGIA, N., und SCHLICHT, G.: Ann. Ital. Paediatr. 7, 24, 1954. — FUCHS, I.: Dissertation, Jena 1948.

GAUPP, V.: Südwestdeutscher Pädiaterkongreß, München 1951. — GERLACH: Dtsch. Arch. klin. Med. 57, 83, 1896. — GILES, C., und SANGSTER, G.: J. Hyg. (Camb.) 46, 1, 1948. — GILES, C., SANGSTER, G. und SMITH, J.: Arch. Dis. Childh. 24, 45, 1949. — GLANZMANN, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. 3. Aufl. Springer Verlag, Wien 1949. — GLASERFELD: Virchows Arch. path. Anat. 188, 92, 1907. — GLOBUS, J. H., SCHWARZ, H., und GOOLER, P.: Klin. Wschr. 22, 937, 1932. — GLOTZ, H. G.: Zschr. Kinderhk. 54, 394, 1933. — GOLDZIEHER: (1) Klin. Wschr. 1930, 2399; (2) Amer. J. Dis. Child. 40, 446, 1930. — GÖPPERT: Erg. inn. Med. 15, 1917. — GRÄVINGHOFF: Mschr. Kinderhk. 24, 784, 1923. — GROSS, F.: Jb. Kinderhk. 112, 250, 1926. — GRØNVIK, E., und SKJELBRED, P.: Tskt. Norske Laegeforg. 73, 670, 1953. — GRUBER, G.: Handb. patholog. Anatomie, Bd. 5/II. Berlin 1929. — GUNDOBIN: (1) Tabulae biolog., Bd. 3, W. Funk, Berlin 1926; (2) Zit. nach MAHRBURG. —

GÜNTHER, G. W.: Beitr. path. Anat. 105, 256, 1941. — GÜTHERT und FUCHS, I.: Beitr. path. Anat. 110, 254, 1949. — GWAN: Zschr. Immunit.forsch. 93, 278, 1938.

HABEL: Virchows Arch. path. Anat. 153, 75, 1898. — HALLERVORDEN: Psychiatr. neurol. Wschr. 41, 1, 1939. — HALLERVORDEN und WILKE: Vortrag 1. Internat. Neuropatholog.-Kongreß, Rom 1952. — HALLMANN, N., und AHVENAINEN: Ann. med. int. Fenniae 39, 1950. — HAMPERL, H.: Virchows Arch. path. Anat. 305, 432, 1939. — HARTMANN, F.: Dtsch. Zschr. Verdauungskrrh., Sonderband 1952, S. 134. — HAUSCHILD: Zschr. Kinderhk. 22, 399, 1922. — HATANO: Verh. Dtsch. path. Ges. 1938. — HEINLEIN, H.: Zbl. Path. 88, 339, 1949. — HELLMANN, T. J.: Beitr. path. Anat. 68, 333, 1921. — HELMHOLZ: Jb. Kinderhk. 20, 458, 1909. — HELMKE: Virchows Arch. path. Anat. 296, 192, 1935. — HENNING, N., und BAUMANN, W.: Handbuch der inn. Med., Bd. III/2, 1952. Springer Verlag, Berlin. — HEUBNER, O.: (1) Zschr. klin. Med. 4, 422, 1882; (2) Zschr. klin. Med. 29, 1, 1896; (3) Jb. Kinderhk. 53, 35, 1901. — HIRSCH: Zschr. Zellforsch., Bd. 15, Seite 35. — HÖFFERT: Zschr. klin. Med. 92, 221, 1921. — HOERSTEBROCK: Klin. Wschr. 27, 547, 1949. — HOETTE-FLORSCHÜTZ, M.: Dissertation, Erlangen 1954. — HUEBSCHMANN: Verh. Dtsch. path. Ges. 18. Tag. 1921, 216. — HUNGERLAND, H.: Mschr. Kinderhk. 101, 90, 1953. — HURUYA, S.: Arch. klin. Chir. 197, 211, 1939. — HUSCHKE, U.: In Vorbereitung.

ILGNER, G.: (1) Mschr. Kinderhk. 101, 82, 1953; (2) Zieglers Beitr. path. Anat.; (3) Grundlagen der Pathologischen Anatomie des Darmes bei der akuten und chronischen Enteritis des Säuglings. Habil.-Schrift, Erlangen 1954. — ILGNER, G., und WÜRKERT, R.: Frankf. Zschr. Path. 63, 375, 1952. — JAECKEL, E.: Darmbrand. Enteritis nekrotikans. Thieme Verlag, Stuttgart 1949. — JÜRGENSSEN und BERGER: Österr. J. Kinderhk. 3, 196, 1949.

KAUFFMANN, F.: Spez. patholog. Anatomie, Bd. I. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin und Leipzig 1922; Enterobacteriaceae, 2. Aufl. Ejnar Munksgaard, Copenhagen 1954. — KERPEL-FRONIUS, E.: Erg. inn. Med. 62, 919, 1942. — KERPEL-FRONIUS, E., VARGA, F., KOVACH, I., und KUN, K.: Jb. Kinderhk. 176, 11, 1951. — KERPEL-FRONIUS, E., VARGA, F., VÖNÖCZKY, J., und KUN, K.: Acta vet. Budapest 5, 27, 1954. — KIRBY, A. C., HALL, E. G., und COACKLEY, W.: Lancet 201, 1950. — KLEBS: Handb. d. pathol. Anatomie. Berlin 1864. — KRAMAR, E.: Mschr. Kinderhk. 23, 373, 1922. — KRAMAR, E., und KOVACS, A.: Jb. Kinderhk. 68, 94, 1927. — KREPLER und ZISCHKA, W.: Österr. Zschr. Kinderhk. VII, 89, 1952. — KRONEBERG, G. K., und SANDRITTER, W.: Klin. Wschr. 30, 423, 1952. — KRUSE: Verh. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte, Köln 2, 570, 1908. — KUCZINSKI, M. H.: Virchows Arch. path. Anat. 239, 185, 1922. — KUNDRAT: Zit. nach STERNBERG. — KÜCHMEISTER, H.: Erg. inn. Med. 4, 463, 1953. — KÜPPER: Arch. Kinderhk. 106, 167, 1935.

LADIEWIG: Schweiz. med. Wschr. 5, 132, 1944. — LANDIS: Amer. J. Physiol. 82, 217, 1927. — LANGE-COSACK, H.: Spätschicksale atrophischer Säuglinge. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1939. — LANGSTEIN: Die Albuminurie älterer Kinder. Habil.-Schrift, Leipzig 1907. — LAURELL, G., MAGNUSSON, I. H., FRISSELL, E., und WERNER, B.: Acta paediatr. Vol. 40, 302, 1951. — LEBLOND, C. P., und STEVENS, C. E.: Anat. Rec. 100, 337, 1948. — LEFHOZ: Zit. nach MAXIMOW (2). — LETTERER, E.: (1) Virchows Arch. path. Anat. 312, 673, 1944; (2) Virchows Arch. path. Anat. 317, 34, 1949. — LEUPOLD, E.: Virchows Arch. path. Anat. 218, 371, 1914. — LIEBEGOTT, G.: Beitr. Path. Anat. 109, 93, 1944. — LIEBERMANN, W.: Dissertation, Erlangen 1953. — LINNEWER, T.: Mschr. Kinderhk. 85, 215, 1941. — LONGHITANO, A.: Ref. Zbl. Path. 55, 119, 1932. — LORENTZEN, W.: Virchows Arch. path. Anat. 240, 184, 1923. — LOUROS, N., und SCHREIER, M. E.: Zschr. exper. Med. 52, 291, 1926. — LUBARSCH, O.: (1) Verh. Dtsch. path. Ges. 18. Tagg. Seite 63, 1921; (2) Zieglers Beitr. path. Anat. 69, 242, 1921. — LUCKÉ, B.: Mil. Surgeon 99, 371, 1946. — LUST, F.: Jb. Kinderhk. 77, 243, 1913.

MACCIOTTA, G.: Clin. pédiatr. 21, 1, 1939. — MAGERL, J. F.: Zschr. Immunit.forsch. 101, 1, 168, 225, 1942. — MAGNUSSON, J. H., LAURELL, G., FRISSELL, E., und WERNER, B.: Brit. Med. J. 17, 1398, 1950. — MAHRBURG, St.: Virchows Arch. path. Anat. 293, 682, 1934. — MAKSIMOVITCH: Pediatr. 3, 16, 1941. — MANN, F. C.: Gastroenterology 12, 517, 1949. — MARFAN et BERNARD: Presse méd. Nr. 91, 1899. — MARIE, J., SALET, J., LEVESQUE, B., HEBERT,

S., ROUSSEL, A., und HENNEQUET, A.: Arch. franç. pédiatr. 10, 1, 1952. — MARIE, J., SERINGE, SCHWEISGUT, O., und HEBERT, S.: Arch. franç. pédiatr. 4, 389, 1948. — MARIONI, J.: Acta paediatr. Lat. 4, 84, 1951. — MASSHOFF, W., GRÄNER, W., und HELLMANN, H.: Virchows Arch. path. Anat. 317, 114, 1949. — MASSHOFF, W., und WALDSCHÜTZ, E.: Virchows Arch. path. Anat. 320, 618, 1951. — MAXIMOW, A.: (1) Zschr. wiss. Mikrosk. 26, 177, 1909; (2) Hdb. mikrosk. Anat. d. Menschen II/1, 232, 1927. — MEESEN und MERKEL: Dtsch. med. Wschr. 67, 731, 1941. — MENKIN: Internat. Arch. Allergy 4, 131. — MOOK: Inauguraldissertation, Hamburg 1923. — MORO: (1) Jb. Kinderhk. 34, 1, 1916; (2) Verh. Dtsch. Ges. Kinderhk., 32. Versamml. S. 273, 1921; (3) Münch. med. Wschr. 45, 2223, 1907; (4) Arch. Kinderhk. 43, 340, 1906. — v. MOELLENDORFF, W.: Zschr. Zellforsch. 6, 61, 1927. — MURATORI, G.: Bull. histol. appl. 26, 131, 1949. — MÜLLER, E.: Zieglers Beitr. path. Anat. 97, 41, 1937. — MÜLLER, W.: (1) Klin. Wschr. 26, 177, 1948; (2) Dtsch. med. Wschr. S. 32, 1946.

NAKAMURA, N.: Virchows Arch. path. Anat. 253, 286, 1934. — NASSAU: Ann. paediatr. 176, 82, 1951. — NIKOLAJEW, N.: Ref. Zbl. Kinderhk. 23, 115, 1930. — NOETZEL, H.: Vortrag Tagg. Südwestdtsch. Kinderärzte, München 1951. — NOTHNAGEL: Zschr. klin. Med. 4, 422, 1882.

OCKLITZ, H. G.: Beih. z. Arch. f. Kinderhk. 28, 1954. — OCKLITZ und SCHMIDT: Dtsch. Gesundheitswesen 25, 777, 1952. — OLIVER, J., MACDOWELL, M., und TRACY, A.: J. Clin. Invest. 30, 1305, 1951. — OLIVET: Klin. Wschr. 1, 307, 1926. — OPITZ, H.: Kinderärztl. Praxis 19, 126, 1951. — OPPENHEIM, F.: Zschr. Kinderhk. 26, 192, 1920. — ØRSKOV, F.: Persönliche Mitteilung. — ORTH: Zit. bei STERNBERG.

PAGÉS, P., CHAPTAL, J., JEAN, R., und LOUBATIERE, R.: Arch. franç. pédiatr. 232, 1954. — PATZELT, V.: Wien. klin. Wschr. 20, 759, 1937. — PETERS, J.: Dtsch. Tierärztl. Wschr. 415, 1953. — PETERSEN: Zit. nach MAXIMOW (1). — PLANTENGA, B. P. B.: (1) Jb. Kinderhk. 36, 175, 1917; (2) Jb. Kinderhk. 59, 159, 1925; (3) Jb. Kinderhk. 79, 253, 1930. — PLONSKER und ROSENBAUM, S.: Jb. Kinderhk. 109, 96, 1924.

REICHEL: Jb. Kinderhk. 129, 127, 1930. — REIKA, N.: Jb. Kinderhk. 70, 614, 1909. — RENAUT: Zit. nach PAGES. — RIBADEAU und DUMAS: Zit. nach LUBARSCHE und BORCHARDT, Handb. d. spez. pathol. Anatomie und Histologie, Bd. 4, 1929. — RICKER, G.: Pathologie als Naturwissenschaft. Springer Verlag, Berlin 1924. — RIES, E.: Zschr. mikrosk.-anat. Forsch. 47, 456, 1940. — ROHMER und TASSOWITZ: Bull. Soc. pédiatr. (Paris) 31, 296, 1933. — ROGERS, K. B., und KOEGLER, S. J.: J. Hyg. (Camb.) 49, 140, 1951. — ROMINGER, E.: PFAUNDLER und SCHLOSSMANN, Handb. d. Kinderhk., 4. Aufl. 1931. — ROSENBAUM, S.: (1) Mschr. Kinderhk. 28, 289, 1924; (2) Mschr. Kinderhk. 31, 15, 1926; (3) Mschr. Kinderhk. 42, 419, 1929. — RÖSSLE, R.: (1) Verh. 23. Tagg. Dtsch. path. Ges. Wiesbaden 1928, S. 89; (2) Virchows Arch. path. Anat. 288, 780, 1933; (3) Virchows Arch. path. Anat. 311, 252, 1943; (4) Verh. Dtsch. path. Ges., Tagg. Breslau 1949, S. 1; (5) Ref. Zbl. Path. 83, 51, 1945/48.

SAITO, H.: Virchows Arch. path. Anat. 250, 69, 1924. — SCHAFFERSTEIN, S. J., POPOWA, N., und OWTSCHARENKO, E.: (1) Jb. Kinderhk. 138, 95, 1933; (2) Jb. Kinderhk. 141, 160, 1934; (3) Jb. Kinderhk. 145, 210, 1935. — SCHAIRER, E. und RECHENBERGER, J.: Zschr. Geburtsh. 13, 181, 1949. — SCHAPIRA, G., und LEAU, O.: Arch. franç. pédiatr. 9, 531, 1952. — SCHEER, K.: (1) Jb. Kinderhk. 92, 328, 1920; (2) Unveröffentl. Manuskript 1927. — SCHLESINGER: Zit. bei MAHRBURG. — SCHLOSS: Amer. J. Dis. Child. 15, 65, 1938. — SCHMECHEL, A., und LEHFELD, H.: Zschr. exper. Med. 55, 731, 1927. — SCHMID, K.: (1) Münch. med. Wschr. 762, 1951; (2) Österr. Zschr. Kinderhk. 8, 114, 1952. — SCHMIDT, J. E.: Arch. mikrosk. Anat., Bd. 66, 1905. — SCHOLZ, W.: Arch. Psychiatr. 181, 621, 1949. — SCHULTZ, A.: Virchows Arch. path. Anat. 239, 415, 1922. — SCHÜRMANN und MACMAHON: Virchows Arch. path. Anat. 291, 47, 1933. — SCHWARZ, H., GOOLKER, P., und GLOBUS, J. H.: Amer. J. Dis. Child. 43, 889, 1932. — SEIFERT, G.: Beitr. path. Anat. 114, 1, 1954. — SELANDER, P.: Kinderärztl. Praxis 14, 137, 1943. — SENGENHOFF: Mschr. Kinderhk. 40, 263, 1928. — SIEGMUND, H.: (1) Handb. d. spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. IV/3, 1929; (2) Zbl. Path. 35, 276, 1924; (3) Verh. Dtsch. path. Ges. 1925, S. 260; (4) Klin. Wschr. 1948, S. 33. — SITTLER:

Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling, ihre gegenseitigen Beziehungen und ihre Abhängigkeit von äußeren Einflüssen. Verlag Kabitzsch, Würzburg 1909. — STENGER: (1) *M Schr. Kinderhk.* 96, 355, 1949; (2) *Zschr. Kinderhk.* 67, 639, 1950. — STEPHANI, E.: *Jb. Kinderhk.* 51, 201, 1923. — STERNBERG, C.: BRÜNING-SCHWALBE: *Pathologie des Kindesalters*, Bd. 11/1, S. 777, 1913. — STOCKINGER: *Zschr. exper. Med.* 58, 1928. — STOERK, O.: *Zieglers Beitr. path. Anat.* 62, 121, 1916. — STOLTE, H.: *M Schr. Kinderhk.* 99, 157, 1951. — STÖHR, Ph. jr.: (1) *Lehrbuch d. Histologie*. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951; (2) *Zschr. Zellforsch.* 34, 1, 1948. — STROHE, H.: *Virchows Arch. path. Anat.* 265, 765, 1927.

TAYLOR, J.: *Proc. Roy. Soc. Med.* 44, 516, 1951. — TAYLOR, J., POWELL, B. W., und WRIGHT, J.: *Brit. Med. J.* 2, 117, 1949. — THIEMIG, M.: *Beitr. path. Anat.* 20, 179, 1896. — THOMSON, S.: *J. Hyg.* Vol. 53, 357, 1955. — TISSIER: *Zit. nach TOBLER und BESSAU*. — TOBLER und BESSAU: *Allg. pathol. Physiologie d. Ernährung u. des Stoffwechsels im Kindesalter*. Verlag J. F. Bergmann, Wiesbaden 1914. — TONUTTI, E.: *Acta neuroveget.* 6, 220, 1953. — TUGENDREICH, G.: *Dtsch. med. Wschr.* 6, 221, 1905.

UFFENHEIMER, A.: *Erg. Inn. Med.* 271, 1908. — ULE, G.: *Frankf. Zschr. Path.* 59, 359, 1948.

VEITH, G.: *Tagg. Dtsch. path. Ges. Freiburg 1952*, S. 356. — VEITH und HÜBNER: *Im Druck*. — VERCELLESI, P.: *Ref. Zbl. Kinderhk.* 37, 91, 1940. — VIERORDT, H.: *Anatom., physiologie. und physikalische Daten und Tabellen*. Verlag Gustav Fischer, Jena 1906.

WALDBAUM, O.: *Virchows Arch. path. Anat.* 162, 501, 1900. — WEBER: *Beiträge zur patholog. Anatomie des Neugeborenen*. Kiel 1850. — v. WEEL: *Zschr. Zellforsch.* 29, 750, 1939. — WEIDENMÜLLER: *Zschr. Kinderhk.* 63, 190, 1943. — WEISS, H.: *Virchows Arch. path. Anat.* 320, 186, 1951. — WETZEL, G.: *Handb. d. Anatomie des Kindes*. J. F. Bergmann-Verlag, München 1938. — WIDERHOFFER: *Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten*, Bd. IV. Tübingen 1880. — WILKE, G.: (1) *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 166, 447, 1951; (2) *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 171, 388, 1954. — WILKE und KIRCHER: *Dtsch. Zschr. Nervenhk.* 167, 391, 529, 1952. — WILLI: *Ann. paediatr.* 162, 87, 1944. — WOLF-HEIDEGGER, G.: (1) *Zschr. mikrosk.-anatom. Forsch.* 45, 90, 1939; (2) *Münch. med. Wschr.* 1941, S. 235.

ZAPPERT: *Verh. Dtsch. Ges. Kinderhk.* 1898, S. 221. — ZIEGLER: *Lehrb. d. spez. patholog. Anatomie*, 11. Aufl. 1906. — ZONDEK, S. G.: *Die Elektrolyte*. Berlin 1927.

